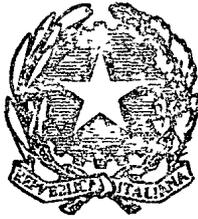
Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 296 del 18 dicembre 1996 - Serie generale

Spedizione in abbonamento postale (50%) - Roma

PARTE PRIMA Roma - Mercoledì, 18 dicembre 1996 SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 223

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 26 novembre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Norvir - Ritornavir.

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 26 novembre 1996.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale Norvir - Ritornavir.

Autorizzazione con procedura centralizzata europea ed inserimento nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/1996/016/001 Norvir - 80 mg/ml - soluzione orale - 5 flaconi da 90 ml - via orale

EU/1/1996/016/002 Norvir - 100 mg - capsule - 4 flaconi contenenti 84 capsule - via orale

Titolare A.I.C.:

Abbott Laboratories Limited, Queenborough, Kent ME11 5E1, Regno Unito

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PER LE PROCEDURE AUTORIZZATIVE COMUNITARIE
ED ALTRI ADEMPIMENTI E RAPPORTI INTERNAZIONALI
DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Vista la decisione della Commissione europea n. 2432 del 26 agosto 1996 ed i relativi allegati, notificata alla Repubblica italiana in data 28 agosto 1996, pervenuta a questa Amministrazione in data 24 settembre 1996, recante l'autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale Norvir - Ritornavir, rilasciata secondo la procedura europea centralizzata, ai sensi dell'art. 3 del regolamento CEE 2309/1993;

Visto l'art. 3 della direttiva CEE 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lettera h) della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente gli «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il decreto-legge 20 settembre 1995, n. 390, convertito nella legge 20 novembre 1995, n. 490, recante «Provvedimenti urgenti in materia di prezzi di medicinali, nonché in materia sanitaria»;

Vista la legge n. 135/1990 sul programma di interventi urgenti per la prevenzione e lotta contro l'AIDS;

Vista la nota della Commissione nazionale per la lotta contro l'AIDS e le patologie infettive emergenti e riemergenti del 20 novembre 1996;

Vista la deliberazione della Commissione unica del farmaco espressa nella seduta del 25 novembre 1996;

Ritenuto di dover procedere alla classificazione ai fini della rimborsabilità, nonché alla indicazione del prezzo della specialità medicinale Norvir - Ritornavir, compatibile con i vincoli di spesa farmaceutica previsti;

Considerato che, per la corretta gestione nelle varie fasi della sua distribuzione, alla specialità medicinale Norvir debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale Norvir nelle sottoelencate confezioni vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

Norvir - 80 mg/ml - soluzione orale - 5 flaconi da 90 ml - via orale - AIC n. 030081018/E (in base 10) 0WPZZU (in base 32);

Norvir - 100 mg - capsule - 4 flaconi contenenti 84 capsule - via orale - AIC n. 030081020/E (in base 10) 0WPZZW (in base 32).

Art. 2.

La specialità medicinale Norvir - Ritornavir ai fini della rimborsabilità è classificata in fascia H: uso limitato ad unità operative di malattie infettive, ospedaliere ed universitarie ed altre unità operative prevalentemente impegnate secondo i piani regionali nelle attività di assistenza ai casi di AIDS.

Art. 3.

I prezzi della specialità medicinale Norvir - Ritornavir per la cessione ai centri di cui all'art. 2 del presente decreto, al netto dello sconto minimo del 50% previsto, sono i seguenti:

Norvir - 80 mg/ml - soluzione orale - 5 flaconi da 90 ml - via orale - prezzo L. 597.000 + I.V.A.;

Norvir - 100 mg - capsule - 4 flaconi contenenti 84 capsule - via orale - prezzo L. 557.200 + I.V.A.,

ai sensi dell'art. 1 della legge 20 novembre 1995, n. 490, in attesa della determinazione dei prezzi sulla base della deliberazione del CIPE 25 febbraio 1994 e successive modifiche.

Art. 4.

Il presente decreto ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 26 novembre 1996

Il dirigente: DE ROSE

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÁ MEDICINALE

Norvir soluzione orale 80 mg/ml

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Norvir soluzione orale contiene 80 mg/ml di ritonavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Norvir è indicato in associazione con farmaci antiretrovirali analoghi dei nucleosidi, per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e con immunodeficienza avanzata o progressiva.

Dati relativi ad end-points clinici sono disponibili solamente in pazienti con patologia da HIV in stadio avanzato. In pazienti con infezione da HIV in stadio meno avanzato, gli unici dati disponibili sono quelli relativi ai markers biologici, quali la carica virale e la conta dei linfociti CD4. In questi pazienti, studi sugli effetti del ritonavir sugli end-points clinici sono in corso. Consultare la Sezione 5.1 per i risultati degli studi principali.

4.2. Posologia e modalità di somministrazione

Norvir soluzione è una formulazione per via orale da assumere preferibilmente con i pasti. Il dosaggio consigliato di ritonavir soluzione è di 600 mg (7.5 ml) due volte al giorno, per via orale.

Il gusto amaro di Norvir può essere attenuato se il prodotto viene miscelato a latte e cioccolato.

Uso pediatrico: la sicurezza e l'efficacia di ritonavir nei bambini di età inferiore ai 12 anni non è stata ancora dimostrata.

Disturbi renali ed epatici: attualmente non esistono dati specifici per queste tipologie di pazienti e non è quindi possibile consigliare dosaggi specifici. Ritonavir è metabolizzato ed eliminato principalmente dal fegato. Norvir non deve essere somministrato a pazienti con grave insufficienza epatica (consultare Sezione 4.3 - Controindicazioni). Poichè ritonavir e' fortemente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere eliminato in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

4.3. Controindicazioni

Norvir è controindicato in pazienti con accertata ipersensibilità al ritonavir o a qualcuno degli eccipienti. Norvir è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica.

Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che ritonavir è un potente inibitore delle biotrasformazioni mediate dal citocromo CYP3A e dal CYP2D6. Sulla base soprattutto della letteratura pubblicata, si ritiene che ritonavir possa causare un notevole aumento delle concentrazioni plasmatiche dei seguenti farmaci: amiodarone, astemizolo, bepridil, bupropion, cisapride, clozapina, encainide, flecainide, meperidina, pimozide, piroxicam, propafenone, propossifene, chinidina e terfenadina. Sono accertati rischi di aritmia, di anomalie ematologiche, di convulsioni, o di altri effetti collaterali potenzialmente gravi dovuti a questi farmaci. Questi farmaci non devono essere somministrati contemporaneamente al ritonavir. È inoltre possibile che ritonavir produca aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dei seguenti farmaci sedativi e ipnotici ad elevata metabolizzati: alprazolam, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam e zolpidem. A causa della elevata potenzialità di sedazione e depressione respiratoria provocata da questi farmaci, si deve evitare la somministrazione contemporanea con ritonavir.

L'uso concomitante di ritonavir e rifabutina e' controindicato a causa delle conseguenze cliniche quali la uveite, causata dal notevole aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina.

4.4. Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica e sulla sicurezza d'uso del ritonavir in pazienti con significativa insufficienza epatica o renale. Ritonavir è metabolizzato ed eliminato principalmente per via epatica. Per questo motivo si raccomanda cautela nella somministrazione del farmaco a pazienti con insufficienza epatica (consultare Sezione 4.3 - Controindicazioni).

Non è stata ancora accertata la sicurezza e l'efficacia di ritonavir nei bambini al di sotto dei 12 anni. Ritonavir deve pertanto essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 12 anni solo se i benefici potenziali superano in modo evidente i possibili rischi.

Al momento non sono disponibili dati farmacocinetici relativi all'uso combinato nell'uomo di Norvir con farmaci antiretrovirali diversi da zidovudina e didanosina (ddI). Sebbene l'uso clinico combinato con zalcitabina (ddC) e stavudina (d4T) in un numero relativamente limitato di pazienti non sembri associabile ad effetti sfavorevoli, la combinazione di Norvir con altri analoghi dei nucleosidi deve essere oggetto di un attento monitoraggio terapeutico e di sicurezza d uso.

Un monitoraggio supplementare e' raccomandato quando si verifichi diarrea. La frequenza relativamente elevata di diarrea in corso di trattamento con ritonavir puo' compromettere l'assorbimento e la efficacia terapeutica (per la minore aderenza alla prescrizione da parte del paziente) del ritonavir o di altre terapie concomitanti.

Dati preliminari sull'animale e sull'uomo indicano che il ritonavir, quando somministrato in combinazione con il saquinavir, determina un notevole aumento dei livelli ematici di questo farmaco. A causa della mancanza di sufficienti dati di sicurezza clinica, il ritonavir non deve essere somministrato contemporaneamente al saquinavir o ad altri inibitori delle proteasi.

NORVIR soluzione orale contiene il 43% di etanolo; e quindi da evitare la co-somministrazione di NORVIR con disulfiram e con altri farmaci che producono reazioni simili a quelle del disulfiram (es. metronidazolo).

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della

proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possible continuare il trattamento con proteasi-inibitori o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto assere informati circa la possibilita di un aumento di tali episodi emorragici.

4.5. Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Vedere anche CONTROINDICAZIONI (Sezione 4.3).

Ritonavir ha una elevata affinità per molti isoenzimi del citocromo P450 (CYP) nel seguente ordine: CYP3A > CYP2D6 > CYP2C9. Oltre a quelli elencati nella Sezione CONTROINDICAZIONI, anche i seguenti farmaci o classi di farmaci, sono (o si sospetta siano) metabolizzati da questi stessi isoenzimi del citocromo P450: immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), antibiotici macrolidi (es. eritromicina), alcuni steroidi (es. desametazone, prednisolone), altri inibitori delle proteasi dell'HIV, antiistaminici non sedativi (es. loratidina), calcio-antagonisti, diversi antidepressivi triciclici (es. desipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina), altri antidepressivi (es. fluoxetina, paroxetina, sertralina), neurolettici (es. aloperidolo, risperidone, tioridazina), antifungini (es. ketoconazolo, itraconazolo), morfinomimetici (es. metadone, fentanil), carbamazepina, warfarin, tolbutamide. A causa del possibile notevole aumento dei livelli sierici di questi farmaci, questi non dovrebbero essere usati contemporaneamente al ritonavir senza una seria valutazione dei potenziali rischi e benefici. Si raccomanda inoltre un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e collaterali, quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente al ritonavir.

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi all'uso contemporaneo di morfina e ritonavir. Sulla base del metabolismo della morfina (glucuronidazione), si dovrebbero prevedere livelli piu' bassi di morfina.

Norvir determina un aumento della AUC (area sotto la curva) dei seguenti farmaci, quando somministrati contemporaneamente:

Claritromicina: a causa dell'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non dovrebbe essere necessaria la riduzione della dose nei pazienti con normale funzione renale. Nei pazienti con insufficienza renale, i seguenti aggiustamenti posologici devono essere considerati: per valori di clearance della creatinina (CL_{CR}) compresi tra 30 e 60 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%; per valori di CL_{CR} < 30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Dosi di Claritromicina > 1 g/die non devono essere somministrate in corso di trattamento con
Norvir.

Desipramina: riduzione delle dosi di desipramina devono essere considerate in pazienti che assumono questo farmaco in combinazione con ritonavir.

Rifabutina ed il suo metabolita attivo 25-O-deacetil-rifabutina: l'uso concomitante di questo farmaco con il ritonavir ha determinato un notevole incremento della AUC della rifabutina e del suo metabolita attivo 25-O-deacetil-rifabutina, associato a conseguenze cliniche. Pertanto, l'uso contemporaneo di ritonavir e rifabutina e' controindicato (vedere Sezione 4.3 - Controindicazioni).

Norvir riduce la AUC dei seguenti farmaci, se somministrati contemporaneamente:

Zidovudina (AZT) e ddI: la zidovudina e la ddI hanno effetti minimi, se non nulli, sulla farmacocinetica del ritonavir. Il Ritonavir ha ridotto la AUC media della zidovudina di circa il

25%, in uno studio la cui durata non e' stata sufficiente a raggiungere lo steady-state per il ritonavir. Il ritonavir ha determinato una riduzione della AUC media della ddI del 13%, quando la ddI e' stata somministrata a distanza di 2.5 ore dal ritonavir. Durante la terapia di combinazione con il ritonavir, non dovrebbero rendersi necessarie modifiche delle dosi di AZT o ddI. Non sono ancora disponibili dati di farmacocinetica nell'uomo, in combinazione con farmaci antiretrovirali diversi da zidovudina e ddI (vedere anche Sezione 4.4 - Avvertenze e speciali precauzioni d'uso).

Etinil-estradiolo: poiche' la somministrazione contemporanea di ritonavir con un contraccettivo orale a combinazione fissa ha determinato una riduzione della AUC media di etinil-estradiolo del 41%, si consiglia di aumentare il dosaggio dei contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo oppure di utilizzare metodi alternativi di contraccezione.

Teofillina: una dose piu' elevata di teofillina puo' essere richiesta, considerando che l'uso contemporaneo con il ritonavir ha causato una riduzione di circa il 45% della AUC della teofillina.

Sulfametossazolo-trimetoprim in combinazione fissa: la somministrazione contemporanea di Norvir e di sulfametossazolo/trimetoprim ha causato una diminuzione del 20% della AUC del sulfametossazolo ed un aumento del 20% della AUC del trimetoprim. Durante la terapia concomitante con Norvir, non dovrebbero rendersi necessarie modifiche del dosaggio di sulfametossazolo/trimetoprim.

Poiché il ritonavir è fortemente legato alle proteine plasmatiche, si deve tenere conto della possibilità dell'aumento degli effetti terapeutici e tossici dovuti allo spostamento del legame proteico, causa l'uso concomitante di altri farmaci.

4.6. Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono state osservate malformazioni derivanti dal trattamento con ritonavir né nei ratti né nei conigli. Nei ratti è stata osservata tossicità nello sviluppo embrionale (letalita' embrionaria, ridotto peso corporeo fetale, ritardo della ossificazione e modificazioni dello sviluppo viscerale, compresa una ritardata discesa testicolare) verificatasi in genere solo a dosaggi tossici per la madre. La tossicità nello sviluppo nei conigli (riassorbimento degli embrioni, riduzione del numero e del peso dei feti) si è verificata a dosaggi tossici per la madre. Non sono disponibili studi nelle donne in stato di gravidanza. Questo farmaco deve essere somministrato durante la gravidanza solo se i benefici potenziali superano in modo evidente i possibili rischi.

Non è noto se il ritonavir sia escreto nel latte umano. Negli studi sugli animali non e' stata valutata la escrezione nel latte; tuttavia uno studio condotto sul ratto ha dimostrato alcuni effetti sullo sviluppo della prole, durante l'allattamento, compatibili con l'escrezione del ritonavir nel latte. Le donne con infezione da HIV non devono in nessun caso allattare al seno i propri neonati, per evitare la trasmissione dell' HIV.

4.7. Effetti sulla capacità di guida o sull'uso di macchine

Non e' stata specificamente testata la capacita' di Norvir di interferire con la capacità di guidare un'auto o di usare macchinari pesanti. Poiche' sonnolenza e vertigine sono effetti collaterali noti di questo farmaco, cio' andrebbe considerato in caso di necessita' di guidare un auto o di usare macchinari.

Norvir soluzione orale contiene il 43% di alcool.

4.8 Effetti collaterali

Negli studi clinici (Fase II/III), in ≥ 2% di 1033 pazienti sono stati riportati i seguenti effetti collaterali, la cui correlazione al ritonavir e' possibile, probabile o non nota:

Apparato gastrointestinale: Nausea (47,5%), diarrea (44,9%), vomito (23,6%), dolore addominale (11,6%), alterazione del gusto (11,4%); frequentemente dispepsia, anoressia, infiammazione della gola; occasionalmente flatulenza, secchezza delle fauci, eruttazione, ulcerazione del cavo orale.

Sistema nervoso: Parestesia periorale (26,6%), parestesia periferica (15,4%); frequentemente vertigine, parestesia, iperestesia, sonnolenza; occasionalmente insonnia, ansia.

Cute: Frequentemente eruzione cutanea; occasionalmente prurito, sudorazione.

Apparato respiratorio: Occasionalmente faringite; aumento della tosse.

Apparato cardiovascolare: Frequentemente vasodilatazione.

Altro: Astenia (22,3%), cefalea (15,5%); occasionalmente febbre, dolore, iperlipemia, mialgia, perdita di peso, diminuzione dei valori di tiroxina (T_4) libera e totale.

Nausea, diarrea, vomito, astenia, alterazione del gusto, parestesia periorale e periferica, vasodilatazione, sono stati gli effetti collaterali osservati piu' di frequente e sono considerati chiaramente correlati al ritonavir.

Parametri di laboratorio:

Innalzamento valori gamma-glutamil transpeptidasi (GGT) (12%); frequentemente. innalzamento creatinfosfokinasi (CPK), elevazione dei trigliceridi, della alanin-transaminasi (SGPT); occasionalmente, elevazione della aspartico-transaminasi (SGOT), elevazione della amilasi, elevazione dell' acido urico, riduzione del potassio, elevazione della glicemia, riduzione del calcio totale, elevazione del magnesio, elevazione della bilirubina totale e della fosfatasi alcalina.

Ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e iperuricemia sono state chiaramente correlate alla terapia con ritonavir.

Ematologia:

Conta leucocitaria bassa (16%); occasionalmente emoglobina bassa, granulociti neutrofili bassi, granulociti eosinofili alti, conta leucocitaria alta, granulociti neutrofili alti, aumentato tempo di protrombina.

4.9. Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio acuto di ritonavir nell'uomo è limitata. Un paziente arruolato in una sperimentazione clinica ha assunto 1500 mg di ritonavir/die per due giorni ed ha riportato parestesia, scomparsa dopo la diminuzione della dose.

I segni di tossicita' osservati negli animali (topi e ratti) comprendono ridotta attivita', atassia. dispnea e tremori.

Non esiste un antidoto specifico per sovradosaggio da ritonavir. Il trattamento dovrebbe consistere in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. A causa delle caratteristiche di solubilità e della possibilità di eliminazione attraverso l'intestino, si propone di trattare i casi di sovradosaggio con lavanda gastrica e con somministrazione di carbone vegetale attivo. Poiché ritonavir è ampiamente metabolizzato dal fegato ed è fortemente legato alle proteine plasmatiche, e' improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco-terapeutico: antivirale per uso sistemico. Codice ATC: JO5 A X

Ritonavir è un inibitore peptidomimetico delle aspartil proteasi dell'HIV-1 e HIV-2, attivo per via orale. L'inibizione della proteasi dell'HIV rende l'enzima incapace di trasformare il precursore poliproteico gag-pol, con conseguente produzione di particelle HIV di morfologia immatura, incapaci di iniziare nuovi cicli di infezione. Ritonavir ha un'affinità selettiva per la proteasi dell'HIV ed ha una bassa attività inibente nei confronti delle aspartil proteasi dell'uomo.

I dati *in vitro* indicano che il ritonavir è attivo contro tutti i ceppi di HIV testati in una varietà di linee cellulari umane trasformate e primarie. La concentrazione di farmaco che inibisce il 50% e il 90% della replicazione virale *in vitro* è rispettivamente di circa 0,02 µM e 0,11 µM. Potenza simile e' stata riscontrata sia con i ceppi di HIV sensibili all'AZT che con quelli resistenti all'AZT. Gli studi che hanno misurato la tossicità cellulare diretta di ritonavir su varie linee cellulari non hanno evidenziato alcuna tossicità diretta a concentrazioni fino a 25 µ M, con conseguente indice terapeutico in vitro di almeno 1000.

Resistenza
Sono stati selezionati ceppi dell'HIV-1 resistenti al ritonavir *in vitro*. I ceppi resistenti hanno mostrato ridotta sensibilità al ritonavir e l'analisi genotipica ha dimostrato che la resistenza era da attribuire primariamente a sostituzioni specifiche di aminoacidi nella proteasi dell'HIV-1, a livello dei codoni 82 e 84.

Durante gli studi clinici controllati è stata monitorata la suscettibilità al ritonavir dei ceppi isolati dai pazienti. Alcuni pazienti trattati con ritonavir in monoterapia hanno sviluppato ceppi di HIV con una diminuita sensibilità al farmaco. L'analisi seriale genotipica e fenotipica ha indicato che la sensibilità al ritonavir diminuisce in modo ordinato e scalare. Le variazioni iniziali si sono verificate in posizione 82, dalla valina originale in genere ad alanina o a fenilalanina (V82A/F). Ceppi virali isolati in vivo senza un cambiamento in corrispondenza del codone 82 non hanno una diminuita sensibilità al ritonavir.

Resistenza crociata con altri antiretrovirali
Su ceppi di HIV ottenuti serialmente da sei pazienti durante trattamento con ritonavir, e' stata osservata *in vitro* una ridotta sensibilita' al ritonavir, non accompagnata pero' da una analoga riduzione nella sensibilita' al saquinavir, in confronto a ceppi di riferimento basali. Tuttavia, I ceppi provenienti da due di questi pazienti hanno dimostrato una ridotta sensibilita' ad indinavir *in vitro* (di 8 volte). Una resistenza crociata tra ritonavir ed inibitori della trascrittasi inversa e' improbabile, a causa dei diversi bersagli enzimatici coinvolti. Un ceppo di HIV resistente ad AZT, testato *in vitro*, ha mantenuto una completa sensibilita' al ritonavir.

Dati clinici farmacodinamici

Gli effetti del ritonavir (somministrato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antiretrovirali) sui markers biologici di patologia, quali la conta dei CD4 e la carica virale, sono stati valutati in vari studi condotti su pazienti con infezione da HIV-1. Gli studi piu' importanti sono elencati di seguito.

In uno studio clinico controllato, ove la terapia con ritonavir e' stata aggiunta alla terapia antiretrovirale di base in pazienti con infezione da HIV-1, ampiamente trattati in precedenza con analoghi nucleosidici e con conta di CD4 basale $\leq$ 100 cellule/µl, e' stata dimostrata una riduzione della mortalita' e della incidenza di eventi clinici che determinano l' AIDS. Dopo 16 settimane di terapia, la variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base e' stata di -0.79 $\log_{10}$ (diminuzione massima: 1.29 $\log_{10}$) nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a -0.01 $\log_{10}$ nel gruppo di controllo. Gli analoghi nucleosidici piu' frequentemente utilizzati in questo studio sono stati zidovudina, stavudina, didanosina e zalcitabina.

In uno studio clinico che ha reclutato pazienti con infezione da HIV-1 in stadio meno avanzato (valori di CD4 compresi tra 200 e 500 cellule/µl), e che non avevano ricevuto precedente terapia antiretrovirale, il ritonavir utilizzato in monoterapia o in associazione con zidovudina ha ridotto la carica virale plasmatica ed ha determinato un aumento della conta dei CD4. Gli effetti del ritonavir utilizzato in monoterapia sono apparsi inaspettatamente di ampiezza sovrapponibile a quelli della terapia in combinazione, un risultato che non e' stato sufficientemente spiegato.
La variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base, in 16 settimane di trattamento, e' stata di -1.03 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a -0.80 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir+zidovudina e -0.42 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con sola zidovudina.
I dati relativi alla valutazione degli end-points clinici in questo studio non sono ancora disponibili.
A causa del possibile rischio di insorgenza di resistenza virale si sconsiglia l'uso del ritonavir in monoterapia.

In uno studio clinico condotto in aperto su 32 pazienti con infezione da HIV-1, mai precedentemente trattati con antiretrovirali, la combinazione di ritonavir con zidovudina e zalcitabina ha determinato una riduzione della carica virale (diminuzione media a 20 settimane: -1.76 $\log_{10}$).

Sono in corso studi clinici per valutare le combinazioni terapeutiche ottimali, nonche' la efficacia e sicurezza a lungo termine di ritonavir.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Poichè non esiste una formulazione parenterale di ritonavir, non è stato possibile determinare i valori di assorbimento e biodisponibilità assoluta. Le caratteristiche farmacocinetiche di dosi multiple di ritonavir sono state studiate in volontari adulti HIV-positivi non a digiuno. Dopo somministrazioni multiple, l'accumulo di ritonavir è leggermente inferiore rispetto a quanto prevedibile dagli studi in dose singola, a causa di un aumento della clearance apparente tempo- e dose-dipendente (Cl/F).

E stata osservata una diminuzione delle concentrazioni minime del ritonavir nel tempo, probabilmente a causa di una induzione enzimatica, che si sono però stabilizzate alla fine della seconda settimana. In steady state, con una dose di 600 mg due volte al giorno, i valori di concentrazione al picco (C_{max}) e di concentrazione minima (C_{trough}) sono stati rispettivamente di 11.2 ± 3.6 e di 3.7 ± 2.6 µg/ml (media ± DS). L'emivita ($t_{½}$) del ritonavir è stata di circa 3-5 ore. La clearance apparente in steady state nei pazienti trattati con 600 mg due volte al giorno è stata in media di 8.8 ± 3.2 L/h. La clearance renale e' stata in media minore di 0.1 L/h ed e'

risultata relativamente costante in tutto il range di dosaggi studiato. Il tempo di concentrazione massima (T_{max}) e' rimasto costante a valori di circa 4 ore al crescere della dose.

La farmacocinetica di ritonavir è dose dipendente: con l'aumento del dosaggio sono stati riportati aumenti più che proporzionali nell'AUC e nella C_{max}. L'assunzione di ritonavir con il cibo determina una maggiore esposizione al ritonavir rispetto alla ingestione del farmaco a digiuno.

Non sono state evidenziate differenze clinicamente significative di AUC o C_{max} tra uomini e donne. I parametri farmacocinetici di ritonavir non sono risultati associati in maniera statisticamente significativa con il peso corporeo o con la massa corporea magra.

Il volume di distribuzione apparente (V_B/F) di ritonavir è circa di 20-40 L dopo una dose singola di 600 mg. E stato rilevato un legame proteico di ritonavir nel plasma umano di circa il 98-99%. Ritonavir si lega sia alla glicoproteina acida-alfa -1 umana (AAG) che all'albumina sierica umana (HSA) con affinità sovrapponibili. Il legame con le proteine plasmatiche è costante nel range di concentrazioni da 0.1 a 100 mg/ml.

Gli studi di distribuzione tissutale con ritonavir marcato C^{14} nei ratti hanno dimostrato che il fegato, la ghiandola surrenale, il pancreas, i reni e la tiroide trattengono le maggiori concentrazioni di farmaco. Il rapporto tessuto/plasma di circa 1, misurato nei linfonodi del ratto, suggerisce che il ritonavir si distribuisce nei tessuti linfatici. Il ritonavir penetra nel cervello in quantità minima.

E stato osservato che il ritonavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, in particolare dall'isoenzima CYP3A4 ed in misura inferiore dall'isoenzima CYP2D6. Gli studi sugli animali e gli esperimenti *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il ritonavir subisce in primo luogo un metabolismo ossidativo. Nell'uomo sono stati evidenziati quattro metaboliti del ritonavir. Il metabolita dell'ossidazione dell'isopropiltiazolo (M-2) è il principale, e ha un'attività antivirale simile a quella del farmaco progenitore. Tuttavia, l'AUC del metabolita M-2 è risultata di circa il 3% dell'AUC del farmaco progenitore.

Gli studi sull'uomo con ritonavir radiomarcato hanno dimostrato che l'eliminazione di ritonavir avviene primariamente per mezzo del sistema epatobiliare; circa l'86% del radiomarcato è stato rinvenuto nelle feci, e parte di questo prodotto recuperato e' probabilmente ritonavir non assorbito. In questi studi, la via renale non è risultata essere una via importante per l'eliminazione di ritonavir. Tali osservazioni hanno confermato quelle effettuate negli studi sugli animali.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza

Gli studi di tossicità con dosi ripetute su animali hanno identificato come principali organi bersaglio il fegato, la retina, la ghiandola tiroidea ed il rene. Le alterazioni epatiche riguardano gli elementi epatocellulari, biliari e fagocitici e sono state associate ad aumento degli enzimi epatici. Iperplasia dell'epitelio del pigmento retinico (RPE) e degenerazione retinica sono state evidenziate in tutti gli studi su roditori condotti con ritonavir, ma non sono state riscontrate nei cani. Evidenze ultrastrutturali suggeriscono che queste alterazioni retiniche possano essere secondarie a fosfolipidosi. Tuttavia gli studi clinici non hanno evidenziato modificazioni oculari indotte dal farmaco nell'uomo. Tutte le alterazioni tiroidee sono risultate reversibili dopo interruzione del trattamento. Le sperimentazioni cliniche nell'uomo non hanno rivelato alterazioni clinicamente significative nei test di funzionalità della tiroide. Modificazioni renali, comprendenti degenerazione tubulare, infiammazione cronica e proteinuria, sono state evidenziate nei ratti. Si pensa che esse siano attribuibili a malattie spontanee specie-specifiche.

Inoltre, non sono state rilevate anomalie renali clinicamente significative nel corso di sperimentazioni cliniche.

Studi di carcinogenicita' a lungo termine in modelli animali non sono stati completati. Tuttavia, non e' stata dimostrata mutagenicita' o clastogenicita' dovuta al ritonavir in una serie di tests *in vitro* ed *in vivo*, che includono il test di mutazione batterica inversa di Ames su *S. typhimurium* ed *E. coli* , il test del linfoma murino, il test del micronucleo ed i tests di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Norvir soluzione orale contiene: etanolo, acqua depurata, olio di ricino poliossetilene 35, propilenglicole, acido citrico anidro, saccarina sodica, essenza di menta piperita, aroma caramello, colorante E110.

6.2. Incompatibilità

Norvir non va diluito con acqua.

6.3. Durata validità

24 mesi nelle condizioni di conservazione raccomandate.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Norvir soluzione orale deve essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2° - 8°C fino alla consegna al paziente. La conservazione in frigorifero da parte del paziente non è necessaria se il farmaco è usato entro 30 giorni e conservato a temperatura inferiore a 30°C.

Evitare l'esposizione al calore eccessivo.

6.5. Natura e capacità del contenitore

Norvir soluzione orale è fornito in flaconi color ambra da 90 ml in polietilene tereftalato (PET) per dosi multiple. Ogni confezione contiene 5 flaconi da 90 ml (450 ml). È inoltre fornito un misurino con graduazioni di 3.75 ml (dose da 300 mg), 5 ml (dose da 400 mg), 6.25 ml (dose da 500 mg) e 7.5 ml (dose da 600 mg).

6.6. Istruzioni per l'uso del misurino

Dopo l'uso, il misurino deve essere immediatamente lavato con acqua calda e detersivo per piatti. Se pulito immediatamente, il farmaco residuo viene eliminato. Il misurino deve essere perfettamente asciugato prima dell'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Regno Unito

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÁ MEDICINALE

Norvir capsule 100 mg

2. COMPOSIZIONE QUALI-QUANTITATIVA

Ogni capsula di Norvir contiene 100 mg di ritonavir.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Norvir è indicato in associazione con farmaci antiretrovirali analoghi dei nucleosidi, per il trattamento di pazienti adulti con infezione da HIV-1 e con immunodeficienza avanzata o progressiva.

Dati relativi ad end-points clinici sono disponibili solamente in pazienti con patologia da HIV in stadio avanzato. In pazienti con infezione da HIV in stadio meno avanzato, gli unici dati disponibili sono quelli relativi ai markers biologici, quali la carica virale e la conta dei linfociti CD4. In questi pazienti, studi sugli effetti del ritonavir sugli end-points clinici sono in corso. Consultare la Sezione 5.1 per i risultati degli studi principali.

4.2. Posologia e modalità di somministrazione

Norvir capsule va assunto per via orale, preferibilmente con i pasti. Il dosaggio consigliato di ritonavir capsule è di 600 mg (6 capsule) due volte al giorno, per via orale.

Uso pediatrico: la sicurezza e l'efficacia di ritonavir nei bambini di età inferiore ai 12 anni non è stata ancora dimostrata.

Disturbi renali ed epatici: attualmente non esistono dati specifici per queste tipologie di pazienti e non è quindi possibile consigliare dosaggi specifici. Ritonavir è metabolizzato ed eliminato principalmente dal fegato. Norvir non deve essere somministrato a pazienti con grave insufficienza epatica (consultare Sezione 4.3 - Controindicazioni). Poichè ritonavir è fortemente legato alle proteine plasmatiche, è improbabile che possa essere eliminato in modo significativo mediante emodialisi o dialisi peritoneale.

4.3. Controindicazioni

Norvir è controindicato in pazienti con accertata ipersensibilità al ritonavir o a qualcuno degli eccipienti. Norvir è controindicato in pazienti con grave insufficienza epatica.

Gli studi *in vitro* ed *in vivo* hanno dimostrato che ritonavir è un potente inibitore delle biotrasformazioni mediate dal citocromo CYP3A e dal CYP2D6. Sulla base soprattutto della letteratura pubblicata, si ritiene che ritonavir possa causare un notevole aumento delle concentrazioni plasmatiche dei seguenti farmaci: amiodarone, astemizolo, bepridil, bupropion,

cisapride, clozapina, encainide, flecainide, meperidina, pimozide, piroxicam, propafenone, propossifene, chinidina e terfenadina. Sono accertati rischi di aritmia, di anomalie ematologiche, di convulsioni, o di altri effetti collaterali potenzialmente gravi dovuti a questi farmaci. Questi farmaci non devono essere somministrati contemporaneamente al ritonavir. È inoltre possibile che ritonavir produca aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche dei seguenti farmaci sedativi e ipnotici ad elevata metabolizzati: alprazolam, clorazepate, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam e zolpidem. A causa della elevata potenzialità di sedazione e depressione respiratoria provocata da questi farmaci, si deve evitare la somministrazione contemporanea con ritonavir.

L'uso concomitante di ritonavir e rifabutina e' controindicato a causa delle conseguenze cliniche quali la uveite, causata dal notevole aumento delle concentrazioni plasmatiche di rifabutina.

4.4. Avvertenze e speciali precauzioni d'uso

Non sono disponibili dati sulla farmacocinetica e sulla sicurezza d'uso del ritonavir in pazienti con significativa insufficienza epatica o renale. Ritonavir è metabolizzato ed eliminato principalmente per via epatica. Per questo motivo si raccomanda cautela nella somministrazione del farmaco a pazienti con insufficienza epatica (consultare Sezione 4.3 - Controindicazioni).

Non è stata ancora accertata la sicurezza e l'efficacia di ritonavir nei bambini al di sotto dei 12 anni. Ritonavir deve pertanto essere somministrato ai bambini di età inferiore ai 12 anni solo se i benefici potenziali superano in modo evidente i possibili rischi.

Al momento non sono disponibili dati farmacocinetici relativi all'uso combinato nell'uomo di Norvir con farmaci antiretrovirali diversi da zidovudina e didanosina (ddI). Sebbene l'uso clinico combinato con zalcitabina (ddC) e stavudina (d4T) in un numero relativamente limitato di pazienti non sembri associabile ad effetti sfavorevoli, la combinazione di Norvir con altri analoghi dei nucleosidi deve essere oggetto di un attento monitoraggio terapeutico e di sicurezza d'uso.

Un monitoraggio supplementare e' raccomandato quando si verifichi diarrea. La frequenza relativamente elevata di diarrea in corso di trattamento con ritonavir puo' compromettere l'assorbimento e la efficacia terapeutica (per la minore aderenza alla prescrizione da parte del paziente) del ritonavir o di altre terapie concomitanti.

Dati preliminari sull'animale e sull'uomo indicano che il ritonavir, quando somministrato in combinazione con il saquinavir, determina un notevole aumento dei livelli ematici di questo farmaco. A causa della mancanza di sufficienti dati di sicurezza clinica, il ritonavir non deve essere somministrato contemporaneamente al saquinavir o ad altri inibitori delle proteasi.

Sono stati riportati casi di aumento di episodi emorragici comprendenti ematomi cutanei ed emartro spontanei in pazienti affetti da emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. In alcuni pazienti si è reso necessario un incremento di dose del fattore VIII. In più della metà dei casi riportati è stato possible continuare il trattamento con proteasi-inibitori o riprenderlo nel caso sia stato interrotto. E' stata ipotizzata una relazione causale, sebbene non sia stato chiarito il meccanismo d'azione. I pazienti emofilici devono pertanto assere informati circa la possibilita di un aumento di tali episodi emorragici.

4.5. Interazioni con altri farmaci e altre forme di interazione

Vedere anche CONTROINDICAZIONI (Sezione 4.3).

Ritonavir ha una elevata affinità per molti isoenzimi del citocromo P450 (CYP) nel seguente ordine: CYP3A > CYP2D6 > CYP2C9. Oltre a quelli elencati nella Sezione CONTROINDICAZIONI, anche i seguenti farmaci o classi di farmaci, sono (o si sospetta siano) metabolizzati da questi stessi isoenzimi del citocromo P450: immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), antibiotici macrolidi (es. eritromicina), alcuni steroidi (es. desametazone, prednisolone), altri inibitori delle proteasi dell'HIV, antiistaminici non sedativi (es. loratidina), calcio-antagonisti, diversi antidepressivi triciclici (es. desipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina), altri antidepressivi (es. fluoxetina, paroxetina, sertralina), neurolettici (es. aloperidolo, risperidone, tioridazina), antifungini (es. ketoconazolo, itraconazolo), morfinomimetici (es. metadone, fentanil), carbamazepina, warfarin, tolbutamide. A causa del possibile notevole aumento dei livelli sierici di questi farmaci, questi non dovrebbero essere usati contemporaneamente al ritonavir senza una seria valutazione dei potenziali rischi e benefici. Si raccomanda inoltre un attento monitoraggio degli effetti terapeutici e collaterali, quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente al ritonavir.

Non sono disponibili dati farmacocinetici relativi all'uso contemporaneo di morfina e ritonavir. Sulla base del metabolismo della morfina (glucuronidazione), si dovrebbero prevedere livelli piu' bassi di morfina.

Norvir determina un aumento della AUC (area sotto la curva) dei seguenti farmaci, quando somministrati contemporaneamente:

Claritromicina: a causa dell'ampia finestra terapeutica della claritromicina, non dovrebbe essere necessaria la riduzione della dose nei pazienti con normale funzione renale. Nei pazienti con insufficienza renale, i seguenti aggiustamenti posologici devono essere considerati: per valori di clearance della creatinina (CL_{CR}) compresi tra 30 e 60 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 50%; per valori di CL_{CR} < 30 ml/min, la dose di claritromicina deve essere ridotta del 75%. Dosi di Claritromicina > 1 g/die non devono essere somministrate in corso di trattamento con
Norvir.

Desipramina: riduzione delle dosi di desipramina devono essere considerate in pazienti che assumono questo farmaco in combinazione con ritonavir.

Rifabutina ed il suo metabolita attivo 25-O-deacetil-rifabutina: l'uso concomitante di questo farmaco con il ritonavir ha determinato un notevole incremento della AUC della rifabutina e del suo metabolita attivo 25-O-deacetil-rifabutina, associato a conseguenze cliniche. Pertanto, l'uso contemporaneo di ritonavir e rifabutina e' controindicato (vedere Sezione 4.3 - Controindicazioni).

Norvir riduce la AUC dei seguenti farmaci, se somministrati contemporaneamente:

Zidovudina (AZT) e ddI: la zidovudina e la ddI hanno effetti minimi, se non nulli, sulla farmacocinetica del ritonavir. Il Ritonavir ha ridotto la AUC media della zidovudina di circa il 25%, in uno studio la cui durata non e' stata sufficiente a raggiungere lo steady-state per il ritonavir. Il ritonavir ha determinato una riduzione della AUC media della ddI del 13%, quando la ddI e' stata somministrata a distanza di 2.5 ore dal ritonavir. Durante la terapia di combinazione con il ritonavir, non dovrebbero rendersi necessarie modifiche delle dosi di AZT o ddI. Non sono ancora disponibili dati di farmacocinetica nell'uomo, in combinazione con

farmaci antiretrovirali diversi da zidovudina e ddI (vedere anche Sezione 4.4 - Avvertenze e speciali precauzioni d'uso).

Etinil-estradiolo: poiche' la somministrazione contemporanea di ritonavir con un contraccettivo orale a combinazione fissa ha determinato una riduzione della AUC media di etinil-estradiolo del 41%, si consiglia di aumentare il dosaggio dei contraccettivi orali contenenti etinilestradiolo oppure di utilizzare metodi alternativi di contraccezione.

Teofillina: una dose piu' elevata di teofillina puo' essere richiesta, considerando che l'uso contemporaneo con il ritonavir ha causato una riduzione di circa il 45% della AUC della teofillina.

Sulfametossazolo-trimetoprim in combinazione fissa: la somministrazione contemporanea di Norvir e di sulfametossazolo/trimetoprim ha causato una diminuzione del 20% della AUC del sulfametossazolo ed un aumento del 20% della AUC del trimetoprim. Durante la terapia concomitante con Norvir, non dovrebbero rendersi necessarie modifiche del dosaggio di sulfametossazolo/trimetoprim.

Poiché il ritonavir è fortemente legato alle proteine plasmatiche, si deve tenere conto della possibilità dell'aumento degli effetti terapeutici e tossici dovuti allo spostamento del legame proteico, causa l'uso concomitante di altri farmaci.

4.6. Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Non sono state osservate malformazioni derivanti dal trattamento con ritonavir né nei ratti né nei conigli. Nei ratti è stata osservata tossicità nello sviluppo embrionale (letalita' embrionaria, ridotto peso corporeo fetale, ritardo della ossificazione e modificazioni dello sviluppo viscerale, compresa una ritardata discesa testicolare) verificatasi in genere solo a dosaggi tossici per la madre. La tossicità nello sviluppo nei conigli (riassorbimento degli embrioni, riduzione del numero e del peso dei feti) si è verificata a dosaggi tossici per la madre. Non sono disponibili studi nelle donne in stato di gravidanza. Questo farmaco deve essere somministrato durante la gravidanza solo se i benefici potenziali superano in modo evidente i possibili rischi.

Non è noto se il ritonavir sia escreto nel latte umano. Negli studi sugli animali non e' stata valutata la escrezione nel latte; tuttavia uno studio condotto sul ratto ha dimostrato alcuni effetti sullo sviluppo della prole, durante l'allattamento, compatibili con l'escrezione del ritonavir nel latte. Le donne con infezione da HIV non devono in nessun caso allattare al seno i propri neonati, per evitare la trasmissione dell' HIV.

4.7. Effetti sulla capacità di guida o sull'uso di macchine

Non e' stata specificamente testata la capacita' di NORVIR di interferire con la capacità di guidare un'auto o di usare macchinari pesanti. Poiche' sonnolenza e vertigine sono effetti collaterali noti di questo farmaco, cio' andrebbe considerato in caso di necessita' di guidare un'auto o di usare macchinari.

4.8 Effetti collaterali

Negli studi clinici (Fase II/III), in $\geq$ 2% di 1033 pazienti sono stati riportati i seguenti effetti collaterali, la cui correlazione al ritonavir e' possibile, probabile o non nota:

Apparato gastrointestinale: Nausea (47,5%), diarrea (44,9%), vomito (23,6%), dolore addominale (11,6%), alterazione del gusto (11,4%); frequentemente dispepsia, anoressia, infiammazione della gola: occasionalmente flatulenza, secchezza delle fauci, eruttazione, ulcerazione del cavo orale.

Sistema nervoso: Parestesia periorale (26,6%), parestesia periferica (15,4%); frequentemente vertigine, parestesia, iperestesia, sonnòlenza; occasionalmente insonnia, ansia.

Cute: Frequentemente eruzione cutanea; occasionalmente prurito, sudorazione.

Apparato respiratorio: Occasionalmente faringite; aumento della tosse.

Apparato cardiovascolare: Frequentemente vasodilatazione.

Altro: Astenia (22,3%), cefalea (15,5%); occasionalmente febbre, dolore, iperlipemia, mialgia, perdita di peso, diminuzione dei valori di tiroxina (T_4) libera e totale.

Nausea, diarrea, vomito, astenia, alterazione del gusto, parestesia periorale e periferica, vasodilatazione, sono stati gli effetti collaterali osservati piu' di frequente e sono considerati chiaramente correlati al ritonavir.

Parametri di laboratorio:

Innalzamento valori gamma-glutamil transpeptidasi (GGT) (12%); frequentemente, innalzamento creatinfosfokinasi (CPK), elevazione dei trigliceridi, della alanin-transaminasi (SGPT); occasionalmente, elevazione della aspartico-transaminasi (SGOT), elevazione della amilasi, elevazione dell' acido urico, riduzione del potassio, elevazione della glicemia, riduzione del calcio totale, elevazione del magnesio, elevazione della bilirubina totale e della fosfatasi alcalina.

Ipertrigliceridemia, ipercolesterolemia e iperuricemia sono state chiaramente correlate alla terapia con ritonavir.

Ematologia:

Conta leucocitaria bassa (16%); occasionalmente emoglobina bassa, granulociti neutrofili bassi, granulociti eosinofili alti, conta leucocitaria alta, granulociti neutrofili alti, aumentato tempo di protrombina.

4.9. Sovradosaggio

L'esperienza di sovradosaggio acuto di ritonavir nell'uomo è limitata. Un paziente arruolato in una sperimentazione clinica ha assunto 1500 mg di ritonavir/die per due giorni ed ha riportato parestesia, scomparsa dopo la diminuzione della dose.

I segni di tossicita' osservati negli animali (topi e ratti) comprendono ridotta attivita', atassia, dispnea e tremori.

Non esiste un antidoto specifico per sovradosaggio da ritonavir. Il trattamento dovrebbe consistere in misure generali di supporto, tra le quali il monitoraggio delle funzioni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. A causa delle caratteristiche di solubilità e della possibilità di eliminazione attraverso l'intestino, si propone di trattare i casi di sovradosaggio con lavanda gastrica e con somministrazione di carbone vegetale attivo. Poiché ritonavir è ampiamente metabolizzato dal fegato ed è fortemente legato alle proteine plasmatiche, e' improbabile che la dialisi apporti benefici al fine di una significativa eliminazione del farmaco.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmaco terapeutico: antivirale per uso sistemico. Codice ATC: JO5 A X

Ritonavir è un inibitore peptidomimetico delle aspartil proteasi dell'HIV-1 e HIV-2, attivo per via orale. L'inibizione della proteasi dell'HIV rende l'enzima incapace di trasformare il precursore poliproteico gag-pol, con conseguente produzione di particelle HIV di morfologia immatura, incapaci di iniziare nuovi cicli di infezione. Ritonavir ha un'affinità selettiva per la proteasi dell'HIV ed ha una bassa attività inibente nei confronti delle aspartil proteasi dell'uomo.

I dati *in vitro* indicano che il ritonavir è attivo contro tutti i ceppi di HIV testati in una varietà di linee cellulari umane trasformate e primarie. La concentrazione di farmaco che inibisce il 50% e il 90% della replicazione virale *in vitro* è rispettivamente di circa 0,02 μM e 0,11 μM. Potenza simile e' stata riscontrata sia con i ceppi di HIV sensibili all'AZT che con quelli resistenti all'AZT. Gli studi che hanno misurato la tossicità cellulare diretta di ritonavir su varie linee cellulari non hanno evidenziato alcuna tossicità diretta a concentrazioni fino a 25 μ M, con conseguente indice terapeutico *in vitro* di almeno 1000.

Resistenza
Sono stati selezionati ceppi dell'HIV-1 resistenti al ritonavir *in vitro*. I ceppi resistenti hanno mostrato ridotta sensibilità al ritonavir e l'analisi genotipica ha dimostrato che la resistenza era da attribuire primariamente a sostituzioni specifiche di aminoacidi nella proteasi dell'HIV-1, a livello dei codoni 82 e 84.

Durante gli studi clinici controllati è stata monitorata la suscettibilità al ritonavir dei ceppi isolati dai pazienti. Alcuni pazienti trattati con ritonavir in monoterapia hanno sviluppato ceppi di HIV con una diminuita sensibilità al farmaco. L'analisi seriale genotipica e fenotipica ha indicato che la sensibilità al ritonavir diminuisce in modo ordinato e scalare. Le variazioni iniziali si sono verificate in posizione 82, dalla valina originale in genere ad alanina o a fenilalanina (V82A/F). Ceppi virali isolati *in vivo* senza un cambiamento in corrispondenza del codone 82 non hanno una diminuita sensibilità al ritonavir.

Resistenza crociata con altri antiretrovirali
Su ceppi di HIV ottenuti serialmente da sei pazienti durante trattamento con ritonavir, e' stata osservata *in vitro* una ridotta sensibilita' al ritonavir, non accompagnata pero' da una analoga riduzione nella sensibilita' al saquinavir, in confronto a ceppi di riferimento basali. Tuttavia, I ceppi provenienti da due di questi pazienti hanno dimostrato una ridotta sensibilita' ad indinavir *in vitro* (di 8 volte). Una resistenza crociata tra ritonavir ed inibitori della trascrittasi inversa e' improbabile, a causa dei diversi bersagli enzimatici coinvolti. Un ceppo di HIV resistente ad AZT, testato *in vitro*, ha mantenuto una completa sensibilita' al ritonavir.

Dati clinici farmacodinamici
Gli effetti del ritonavir (somministrato in monoterapia o in associazione con altri farmaci antiretrovirali) sui markers biologici di patologia, quali la conta dei CD4 e la carica virale, sono stati valutati in vari studi condotti su pazienti con infezione da HIV-1. Gli studi piu' importanti sono elencati di seguito.

In uno studio clinico controllato, ove la terapia con ritonavir e' stata aggiunta alla terapia antiretrovirale di base in pazienti con infezione da HIV-1, ampiamente trattati in precedenza con analoghi nucleosidici e con conta di CD4 basale ≤ 100 cellule/μl, e' stata dimostrata una riduzione della mortalita' e della incidenza di eventi clinici che determinano l' AIDS. Dopo 16 settimane di terapia, la variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base e' stata

di -0.79 $\log_{10}$ (diminuzione massima: 1.29 $\log_{10}$) nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a -0.01 $\log_{10}$ nel gruppo di controllo. Gli analoghi nucleosidici piu' frequentemente utilizzati in questo studio sono stati zidovudina, stavudina, didanosina e zalcitabina.

In uno studio clinico che ha reclutato pazienti con infezione da HIV-1 in stadio meno avanzato (valori di CD4 compresi tra 200 e 500 cellule/µl), e che non avevano ricevuto precedente terapia antiretrovirale, il ritonavir utilizzato in monoterapia o in associazione con zidovudina ha ridotto la carica virale plasmatica ed ha determinato un aumento della conta dei CD4. Gli effetti del ritonavir utilizzato in monoterapia sono apparsi inaspettatamente di ampiezza sovrapponibile a quelli della terapia in combinazione, un risultato che non e' stato sufficientemente spiegato.
La variazione media di RNA virale rispetto ai valori medi di base, in 16 settimane di trattamento, e' stata di -1.03 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir, in confronto a -0.80 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con ritonavir+zidovudina e -0.42 $\log_{10}$ nel gruppo trattato con sola zidovudina.
I dati relativi alla valutazione degli end-points clinici in questo studio non sono ancora disponibili.
A causa del possibile rischio di insorgenza di resistenza virale si sconsiglia l'uso del ritonavir in monoterapia.

In uno studio clinico condotto in aperto su 32 pazienti con infezione da HIV-1, mai precedentemente trattati con antiretrovirali, la combinazione di ritonavir con zidovudina e zalcitabina ha determinato una riduzione della carica virale (diminuzione media a 20 settimane: -1.76 $\log_{10}$).

Sono in corso studi clinici per valutare le combinazioni terapeutiche ottimali, nonche' la efficacia e sicurezza a lungo termine di ritonavir.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Poichè non esiste una formulazione parenterale di ritonavir, non è stato possibile determinare i valori di assorbimento e biodisponibilità assoluta. Le caratteristiche farmacocinetiche di dosi multiple di ritonavir sono state studiate in volontari adulti HIV-positivi non a digiuno. Dopo somministrazioni multiple, l'accumulo di ritonavir è leggermente inferiore rispetto a quanto prevedibile dagli studi in dose singola, a causa di un aumento della clearance apparente tempo- e dose-dipendente (Cl/F).

E stata osservata una diminuzione delle concentrazioni minime del ritonavir nel tempo, probabilmente a causa di una induzione enzimatica, che si sono però stabilizzate alla fine della seconda settimana. In steady state, con una dose di 600 mg due volte al giorno, i valori di concentrazione al picco (C_{max}) e di concentrazione minima (C_{trough}) sono stati rispettivamente di 11.2 ± 3.6 e di 3.7 ± 2.6 µg/ml (media ± DS). L'emivita ($t_{½}$) del ritonavir è stata di circa 3-5 ore. La clearance apparente in steady state nei pazienti trattati con 600 mg due volte al giorno è stata in media di 8.8 ± 3.2 L/h. La clearance renale e' stata in media minore di 0.1 L/h ed e' risultata relativamente costante in tutto il range di dosaggi studiato. Il tempo di concentrazione massima (T_{max}) e' rimasto costante a valori di circa 4 ore al crescere della dose.

La farmacocinetica di ritonavir è dose dipendente: con l'aumento del dosaggio sono stati riportati aumenti più che proporzionali nell'AUC e nella C_{max}. L'assunzione di ritonavir con il cibo determina una maggiore esposizione al ritonavir rispetto alla ingestione del farmaco a digiuno.

Non sono state evidenziate differenze clinicamente significative di AUC o C_{max} tra uomini e donne. I parametri farmacocinetici di ritonavir non sono risultati associati in maniera statisticamente significativa con il peso corporeo o con la massa corporea magra.

Il volume di distribuzione apparente (V_B/F) di ritonavir è circa di 20-40 L dopo una dose singola di 600 mg. È stato rilevato un legame proteico di ritonavir nel plasma umano di circa il 98-99%. Ritonavir si lega sia alla glicoproteina acida alfa -1 umana (AAG) che all'albumina sierica umana (HSA) con affinità sovrapponibili. Il legame con le proteine plasmatiche è costante nel range di concentrazioni da 0.1 a 100 mg/ml.

Gli studi di distribuzione tissutale con ritonavir marcato C^{14} nei ratti hanno dimostrato che il fegato, la ghiandola surrenale, il pancreas, i reni e la tiroide trattengono le maggiori concentrazioni di farmaco. Il rapporto tessuto/plasma di circa 1, misurato nei linfonodi del ratto, suggerisce che il ritonavir si distribuisce nei tessuti linfatici. Il ritonavir penetra nel cervello in quantità minima.

È stato osservato che il ritonavir è ampiamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 epatico, in particolare dall'isoenzima CYP3A4 ed in misura inferiore dall'isoenzima CYP2D6. Gli studi sugli animali e gli esperimenti *in vitro* con microsomi epatici umani hanno indicato che il ritonavir subisce in primo luogo un metabolismo ossidativo. Nell'uomo sono stati evidenziati quattro metaboliti del ritonavir. Il metabolita dell'ossidazione dell'isopropiltiazolo (M-2) è il principale, e ha un'attività antivirale simile a quella del farmaco progenitore. Tuttavia, l'AUC del metabolita M-2 è risultata di circa il 3% dell'AUC del farmaco progenitore.

Gli studi sull'uomo con ritonavir radiomarcato hanno dimostrato che l'eliminazione di ritonavir avviene primariamente per mezzo del sistema epatobiliare; circa l'86% del radiomarcato è stato rinvenuto nelle feci, e parte di questo prodotto recuperato e' probabilmente ritonavir non assorbito. In questi studi, la via renale non è risultata essere una via importante per l'eliminazione di ritonavir. Tali osservazioni hanno confermato quelle effettuate negli studi sugli animali.

5.3. Dati preclinici sulla sicurezza

Gli studi di tossicità con dosi ripetute su animali hanno identificato come principali organi bersaglio il fegato, la retina, la ghiandola tiroidea ed il rene. Le alterazioni epatiche riguardano gli elementi epatocellulari, biliari e fagocitici e sono state associate ad aumento degli enzimi epatici. Iperplasia dell'epitelio del pigmento retinico (RPE) e degenerazione retinica sono state evidenziate in tutti gli studi su roditori condotti con ritonavir, ma non sono state riscontrate nei cani. Evidenze ultrastrutturali suggeriscono che queste alterazioni retiniche possano essere secondarie a fosfolipidosi. Tuttavia gli studi clinici non hanno evidenziato modificazioni oculari indotte dal farmaco nell'uomo. Tutte le alterazioni tiroidee sono risultate reversibili dopo interruzione del trattamento. Le sperimentazioni cliniche nell'uomo non hanno rivelato alterazioni clinicamente significative nei test di funzionalità della tiroide. Modificazioni renali, comprendenti degenerazione tubulare, infiammazione cronica e proteinuria, sono state evidenziate nei ratti. Si pensa che esse siano attribuibili a malattie spontanee specie-specifiche. Inoltre, non sono state rilevate anomalie renali clinicamente significative nel corso di sperimentazioni cliniche.

Studi di carcinogenicita' a lungo termine in modelli animali non sono stati completati. Tuttavia, non e' stata dimostrata mutagenicita' o clastogenicita' dovuta al ritonavir in una serie di tests *in vitro* ed *in vivo*, che includono il test di mutazione batterica inversa di Ames su *S. typhimurium* ed *E. coli* , il test del linfoma murino, il test del micronucleo ed i tests di aberrazione cromosomica in linfociti umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Norvir capsule gelatinose contiene: gliceridi poliglicolici saturi, etanolo, olio di ricino poliossetilene 35, propilenglicole, trigliceridi a media catena, polisorbato 80, acido citrico anidro. I componenti dell'involucro sono: gelatina e polisorbato 80. I componenti della stampa sono: shellac, blue 2 e titanio diossido.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilita'.

6.3. Durata validità

12 mesi nelle condizioni di conservazione raccomandate.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Norvir capsule deve essere sempre conservato in frigorifero, a una temperatura compresa tra 2° - 8°C.

Evitare l'esposizione al calore eccessivo ed il congelamento.

6.5. Natura e capacità del contenitore

Norvir capsule e' fornito in flaconi color ambra in polietilene ad alta densita' (HDPE), contenenti 84 capsule ognuno. Ogni confezione contiene 4 flaconi da 84 capsule (336 capsule).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL
Regno Unito

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE/I DELL'AUTORIZZAZIONE DI FABBRICAZIONE

Produttori del principio attivo:

- Abbott Laboratories, 1401 Sheridan Road, North Chicago, Illinois 60064-4000, USA.
- Ajinomoto, 1730 Hinago-cho Yokkaichi, Mie Prefecture 510, Japan.
- Finorga, Route de Givors, 38670 Chasse-sur-Rhone, France.
- Archimica, S.p.A., Valle Europa 5, 21040 Origgio (Varese), Italia.
- Abbott Laboratories Limited, Queenborough, Kent ME11 5EL, United Kingdom
- Abbott S.p.A., 104010 Campoverde di Aprilia (Latina), Italia.

Produttore del prodotto finito per la capsula:

- Abbott Laboratories, 1401 Sheridan Road, North Chicago, Illinois 60064-4000, USA.

Produttori responsabili dell'importazione e della distribuzione in lotti del prodotto finito nello Spazio economico europeo:

- Abbott Laboratories Ltd, Queenborough, Kent. ME11 5EL, United Kingdom. Autorizzazione all'immissione in commercio concessa in data 11 January 1994 dal Department of Health, Medicines Control Agency, (Ministero della Sanità, Agenzia di controllo dei medicinali) Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, UK.

- Abbott Laboratories S.A., c/Josefa Valcárcel 48, 28027 Madrid, Spain.Autorizzazione all'immissione in commercio concessa in data 25 marzo 1994 dalla Direccion General de Farmacia y Productos Sanitarios, Ministerio de Sanidad y Consumo (Direzione generale farmacia e prodotti sanitari, Ministero della Sanità e del Consumo), Paseo del Prado 18-20, E-28071 Madrid, Espagna.

Produttori del prodotto finito per la soluzione orale e sede in cui ha luogo la distribuzione in lotti:

- Abbott Laboratories Ltd, Queenborough, Kent. ME11 5EL, United Kingdom. Autorizzazione all'immissione in commercio concessa in data 11 January 1994 dal Department of Health, Medicines Control Agency, (Ministero della Sanità, Agenzia di controllo dei medicinali) Market Towers, 1 Nine Elms Lane, Vauxhall, London SW8 5NQ, UK.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Farmaco soggetto a ricetta medica limitata non ripetibile.

C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL TITOLARE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Interpellato con lettera del 22 maggio 1996, il richiedente si è impegnato a fornire all'EMEA, entro i termini specificati, le informazioni richieste dall'EMEA.

1) Riesame

1 Il richiedente si impegna a presentare all'EMEA: entro il 1 settembre 1996, la relazione conclusiva sul protocollo M94-247; ed entro il 1 marzo 1997, quella relativa al protocollo M94-245.

Il risultato paradossale del protocollo M94-245 sarà rianalizzato e spiegato nei dettagli sulla base del marker biologico a lungo termine e dei dati di endpoint clinico di cui alla relazione conclusiva richiesta.

Insieme alla suddetta relazione conclusiva sul protocollo M94-247, il richiedente fornirà un'analisi del *"worst case scenario"* (ipotesi del caso peggiore) (pazienti che interrompono la cura o il follow-up, e decessi durante il primo mese di studi). La relazione conclusiva comprenderà l'analisi del valore predittivo delle modifiche del marker biologico (carica virale, conteggio dei CD4) per la previsione delle fasi principali dell'AIDS o della morte.

Insieme alle relazioni conclusive saranno forniti i risultati degli studi fondamentali sulla sicurezza oculare ed immunologica a lungo termine. Inoltre il monitoraggio della sicurezza oculare ed immunologica sarà contemplato in tutti i protocolli dei principali studi clinici previsti.

2 Entro il 1 settembre 1996, il richiedente presenterà all'EMEA il programma dettagliato di uno studio ampliato sulla terapia combinata antiretrovirus, che comprenda dati sulla sicurezza e l'efficacia a lungo termine. Verrà inoltre studiata e descritta la comparsa di ceppi di HIV resistenti al ritonavir.

2) Altri obblighi

a) aspetti chimici, farmaceutici e biologici:

Una volta che siano disponibili i risultati dei saggi di stabilità a lungo termine, sarà riesaminato il limite (singolo e complessivo) dei diversi prodotti di degradazione (30 settembre 1988).

Soluzione orale

(1) Il richiedente fornirà informazioni circa le procedure di rielaborazione entro il 31 luglio 1996.
(2) La denominazione chimica del ritonavir sarà chiarita e dimostrata conforme alle convenzioni internazionali, ovvero all'uopo modificata, entro il 31 luglio 1996.
(3) Le sedi di produzione Abbott UK ed Abbott Italy forniranno l'analisi dei lotti ed i risultati del processo di sintesi finale entro il 31 dicembre 1996.
(4) Entro il 31 luglio 1996 sarà fornito un certificato di analisi di tutti gli eccipienti utilizzati.
(5) Entro il 31 luglio 1996, sarà fornita la descrizione della composizione qualitativa generale e dei principali costituenti dell'aroma di caramello (WL-23, 669), con l'opportuno processo di identificazione.
(6) Entro il 31 luglio 1996 saranno forniti ulteriori dati sulla stabilità.

(7) I dati sulla stabilità dei lotti di produzione saranno forniti su base regolare almeno ogni 6 mesi.

Capsule

(1) Sarà preso in considerazione un saggio della specifica di distribuzione e di validità se vi è anche un impatto sulla biodisponibilità di eccipienti quali il polisorbato 80, i trigliceridi a catena media ed i gliceridi poliglicolati saturi.
(2) Sarà fornito entro il 31 luglio 1996 un certificato di analisi di tutti gli eccipienti utilizzati.
(3) La composizione qualitativa e quantitativa dei componenti della capsula sarà fornita entro il 31 luglio 1996.
(4) Gliceridi poliglicolati saturi: entro il 31 luglio 1996 sarà fornita una monografia sulle caratteristiche qualitative dettagliate della sostanza Gelucire 50/13 (specifiche e metodi di controllo).
(5) Entro il 31 luglio 1996 deve essere discusso il potere discriminatorio del test di dissoluzione, date le ampie divergenze riscontrate per questo parametro nell'analisi dei lotti.
(6) Entro il 31 luglio 1996, verrà formulato un commento circa i risultati estremamente diversi dei test di dissoluzione dei vari lotti di capsule, con particolare riferimento al lotto 08-216-AR-03, che non è conforme alla specifica (>75% rilasciato entro 90 minuti).
(7) Entro il 31 luglio 1996, verrà fornita una chiave per i riferimenti incrociati tra l'allegato 3 ed il modulo 18 dei tabulati della relazione degli esperti.
(8) Entro il 31 luglio 1996 saranno presentati ulteriori dati sulla stabilità.
(9) I dati sulla stabilità dei lotti di produzione saranno forniti su base regolare almeno ogni 6 mesi.

b) aspetti tossicologici e farmacologici:

(1) Il confronto dell'esposizione inter specie deve essere riveduto alla luce delle differenze osservate fra specie e specie nel legame plasma - proteine. I valori di C_{max} ed AUC nelle specie animali utilizzate per i test di tossicità devono essere corretti della percentuale non legata e confrontati con i valori riscontrati nei pazienti trattati con ritonavir. Le relative relazioni saranno presentate entro il 1 dicembre 1996.

(2) La relazione completa sullo studio a 12 mesi della tossicità sui cani sarà presentata entro il 1 ottobre 1996.

(3) Le relazioni complete degli studi di carcinogenicità saranno presentate entro il 1 dicembre 1998.

c) aspetti clinici:

Il programma di test clinici contemplerà studi controllati relativi ad obiettivi ben definiti.

(1) Il richiedente presenterà all'EMEA un programma completo di test clinici pediatrici di fase da I a III entro il 1 dicembre 1996.
(2) Entro il 1 giugno 1997 il richiedente presenterà uno studio di confronto della farmacocinetica del ritonavir in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderato ed in pazienti con funzione epatica normale, onde ottenere dati che consentano raccomandazioni di dosaggio più precise.

(3) **Entro il 1 giugno 1997 il richiedente presenterà all'EMEA speciali test mirati di interazione (studi cross-over che riguardano il periodo di stato costante del ritonavir) con i farmaci spesso usati in concomitanza su pazienti HIV positivi (ad es. chetoconazolo, itraconazolo, morfinomimetici e benzodiazepine) o usati per ridurre gli effetti collaterali della terapia con ritonavir.**

(4) **Il risultato di un test di bioequivalenza in cross-over che confronti le capsule semisolide commercializzate (formulazione L) e la soluzione acquosa (formulazione K5) saranno trasmessi all'EMEA entro il 1 giugno 1997.**

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

ETICHETTA ESTERNA NORVIRÔ SOLUZIONE ORALE

Norvir
Ritonavir Soluzione orale 80 mg/ml
Contenuto: 450 ml (5 flaconi da 90 ml ognuno)
Una dose da 7.5 ml (misurino graduato accluso) di prodotto contiene 600 mg di ritonavir

contiene alcool (43% in volume), olio di ricino poliossetilene 35, propilenglicole, saccarina sodica

per uso orale

Per l'uso leggere il foglietto illustrativo interno.

Conservare in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2°-8°C fino alla consegna al paziente.
La conservazione in frigorifero da parte del paziente non è necessaria se il farmaco è usato entro 30 giorni e conservato a temperatura inferiore a 30°C.
Evitare l'esposizione al calore eccessivo. Conservare ben chiuso.

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

Chiusura di sicurezza per bambini.

Lotto n.:
Data di scadenza:
Numero della Autorizzazione alla Immissione in Commercio:

Titolare della Autorizzazione alla Immissione in Commercio:

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL Regno Unito

ETICHETTA INTERNA NORVIRÔ SOLUZIONE ORALE

Norvir
Ritonavir Soluzione orale 80 mg/ml
90 ml
Una dose da 7.5 ml (misurino graduato accluso) di prodotto contiene 600 mg di ritonavir

contiene alcool (43% in volume), olio di ricino poliossetilene 35, propilenglicole, saccarina sodica

per uso orale

Per l'uso leggere il foglietto illustrativo interno.

Conservare in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2°-8°C fino alla consegna al paziente.
La conservazione in frigorifero da parte del paziente non è necessaria se il farmaco è usato entro 30 giorni e conservato a temperatura inferiore a 30°C.
Evitare l'esposizione al calore eccessivo. Conservare ben chiuso.

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

Chiusura di sicurezza per bambini.

Lotto n.:
Data di scadenza:
Numero della Autorizzazione alla Immissione in Commercio:

Titolare della Autorizzazione alla Immissione in Commercio:

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL Regno Unito

ETICHETTA ESTERNA NORVIRÔ CAPSULE

Norvir
Ritonavir Capsule 100 mg
Contenuto: 336 capsule (4 flaconi da 84 capsule ognuno)
Ogni capsula di prodotto contiene 100 mg di ritonavir

contiene olio di ricino poliossetilene 35, propilenglicole·

per uso orale

Per l'uso leggere il foglietto illustrativo interno.

Conservare in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2° - 8°C.
Evitare l'esposizione al calore eccessivo.

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

Chiusura di sicurezza per bambini.

Lotto n.:
Data di scadenza:
Numero della Autorizzazione alla Immissione in Commercio:

Titolare della Autorizzazione alla Immissione in Commercio:

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL Regno Unito

ETICHETTA INTERNA NORVIRÒ CAPSULE

Norvir
Ritonavir Capsule 100 mg
Contenuto: 84 capsule
Ogni capsula di prodotto contiene 100 mg di ritonavir

contiene olio di ricino poliossetilene 35, propilenglicole

per uso orale

Per l'uso leggere il foglietto illustrativo interno.

Conservare in frigorifero ad una temperatura compresa tra 2° - 8°C.
Evitare l'esposizione al calore eccessivo.

Medicinale soggetto a prescrizione medica.
Tenere lontano dalla portata dei bambini.

Chiusura di sicurezza per bambini.

Lotto n.:
Data di scadenza:
Numero della Autorizzazione alla Immissione in Commercio:

Titolare della Autorizzazione alla Immissione in Commercio:

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL Regno Unito

B - FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

NORVIR (ritonavir) soluzione orale 80 mg/ml

QUALE FARMACO È STATO PRESCRITTO? (Nome del prodotto e composizione)

NORVIR (ritonavir) soluzione orale contiene 80 mg/ml di ritonavir disciolto in alcool, acqua, olio di ricino poliossetilene 35 e propilenglicole. Gli altri ingredienti comprendono: saccarina sodica, acido citrico anidro, essenza di menta piperita, aroma caramello e colorante E110.

COME VIENE FORNITO NORVIR? (Forma farmaceutica)

NORVIR soluzione orale è fornito in flacone color ambra da 90 ml per dosi multiple. Ogni confezione contiene 5 flaconi da 90 ml. Ogni ml di Norvir contiene 80 mg di ritonavir.

NORVIR e' anche fornito in capsule contenenti 100 mg di ritonavir.

CHE COS'È NORVIR? (Gruppo farmaco-terapeutico)

NORVIR è un inibitore dell'enzima proteasi del virus della immunodeficienza umana (HIV). NORVIR aiuta a controllare l'infezione da HIV inibendo o interferendo con l'enzima proteasi che l'HIV utilizza per contagiare nuove cellule.

A CHI DEVO RIVOLGERMI SE HO DELLE DOMANDE SU NORVIR?

Se ha delle domande da porre su NORVIR, puo' rivolgersi al Suo Medico curante o al Farmacista, o contattare direttamente il rappresentante locale, indicato in fondo a questo foglietto illustrativo. Discuta con il Suo Medico curante tutti i problemi relativi alla Sua salute.

PERCHÈ MI E' STATO PRESCRITTO NORVIR? (Indicazioni terapeutiche)

Il Suo Medico Le ha prescritto NORVIR per aiutarLa a controllare l'infezione da HIV. NORVIR agisce rallentando la diffusione dell'infezione nel Suo organismo.

Una completa conoscenza degli effetti clinici del NORVIR non e' ancora disponibile, ma ulteriori studi sono in corso.

NORVIR può essere somministrato con altri farmaci anti-HIV. Le informazioni disponibili sull'uso di NORVIR con altri farmaci sono limitate. Sarà il Suo Medico curante a stabilire quali sono i farmaci migliori nel Suo caso.

A CHI NON PUÒ ESSERE SOMMINISTRATO NORVIR? (Controindicazioni)

Coloro che sono allergici a NORVIR o a qualsiasi altro componente non devono assumere questo farmaco.

Non assuma NORVIR in caso di gravidanza o di allattamento salvo diversa prescrizione medica. Avvisi il Suo Medico non appena ha o pensa di avere una gravidanza in corso o in caso di allattamento.
Gli esperti in campo sanitario raccomandano che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro neonati, per evitare la trasmissione dell' HIV.

I bambini di età inferiore ai 12 anni non devono assumere NORVIR, a meno di specifica indicazione del Medico curante.

I pazienti con gravi malattie epatiche non devono assumere NORVIR.

Durante la terapia con NORVIR non deve assumere astemizolo o terfenadina. Questi farmaci sono comunemente utilizzati per trattare sintomi allergici ed è possibile che siano disponibili senza presentazione di ricetta medica.

Durante la terapia con NORVIR non deve assumere alprazolam, amiodarone, bepridil, bupropion, cisapride, clorazepato, clozapina, diazepam, encainide, estazolam, flecainide, flurazepam, meperidina, midazolam, pimozide, piroxicam, propafenone, propossifene, chinidina, rifabutina, triazolam o zolpidem. Se Lei e' in terapia con uno di questi farmaci, domandi al Suo Medico se puo' utilizzare un altro farmaco durante il periodo di assunzione di NORVIR. Spesso esistono in commercio altri prodotti che possono essere utilizzati in alternativa.

Il NORVIR puo' interagire con alcuni altri farmaci, con potenziali conseguenze cliniche. L'uso dei seguenti farmaci in associazione con il NORVIR deve essere effettuato solamente sulla base di una prescrizione medica:
immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), antibiotici macrolidi (es. eritromicina, claritromicina), farmaci steroidi (es. desametazone, prednisolone, etinilestradiolo), altri inibitori delle proteasi dell'HIV, antiistaminici non sedativi (es. loratidina), calcio-antagonisti, diversi antidepressivi triciclici (es. desipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina), altri antidepressivi (es. fluoxetina, paroxetina, sertralina), neurolettici (es. aloperidolo, risperidone, tioridazina), antifungini (es. ketoconazolo, itraconazolo), morfinomimetici (es. metadone, fentanyl), carbamazepina, warfarin, tolbutamide, teofillina.

Sia certo di aver riferito al Suo Medico di tutti i farmaci che sta assumendo, compresi quelli che non necessitano di ricetta medica.

CHE COS'ALTRO DOVREI SAPERE SU NORVIR? (Speciali precauzioni per l'uso)

Non interrompa l'assunzione di NORVIR, anche se si sente meglio, senza prima consultare il Suo Medico curante.

NORVIR non ha mostrato di poter diminuire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altre persone attraverso i rapporti sessuali o il contatto con il sangue. A questo scopo, Lei dovrebbe utilizzare le adeguate precauzioni.

Coloro che soffrono di disturbi epatici e che assumono NORVIR necessitano di particolari controlli. Il Suo Medico deciderà se si tratta del Suo caso.

L'assunzione di NORVIR secondo la prescrizione dovrebbe garantirLe al meglio la possibilità di ritardare lo sviluppo di resistenza al farmaco.

Non deve assumere nessun farmaco OTC (senza bisogno di ricetta medica) senza aver prima consultato il Suo Medico. Informi ogni Medico che Le prescriva dei medicinali della Sua terapia in corso con NORVIR.

NORVIR soluzione orale contiene alcool. Pertanto durante la terapia non deve assumere farmaci che reagiscono con l'alcool, come il disulfiram.

Non e' stata specificamente studiata la capacita' di NORVIR di interferire con la capacità di guidare un'auto o di usare macchinari pesanti. Poiche' sonnolenza e vertigine sono effetti collaterali noti di questo farmaco, NORVIR potrebbe interferire con la capacita' di eseguire attivita' potenzialmente rischiose, come guidare un'auto o di usare macchinari pesanti.

NORVIR soluzione orale contiene il 43% di alcool.

COME DEVO ASSUMERE NORVIR? (Posologia e modalità di somministrazione)

Assuma NORVIR sempre secondo le modalità indicate dal Suo Medico. Il farmaco deve essere ingerito generalmente due volte al giorno, per via orale. La dose completa sarà di 7.5 ml al mattino e 7.5 ml dopo 12 ore.

NORVIR deve essere assunto preferibilmente con i pasti.

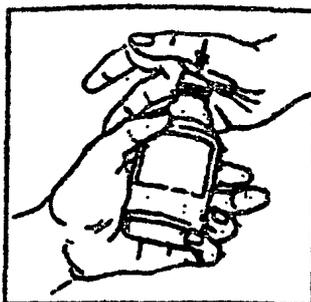
Come tutti gli altri farmaci anti-HIV, NORVIR deve essere assunto ogni giorno per aiutarLa a controllare l'HIV, indipendentemente dalla sensazione di benessere che ne possa derivare. Se un effetto collaterale Le impedisce di assumere NORVIR come prescritto, avvisi immediatamente il Suo Medico curante.

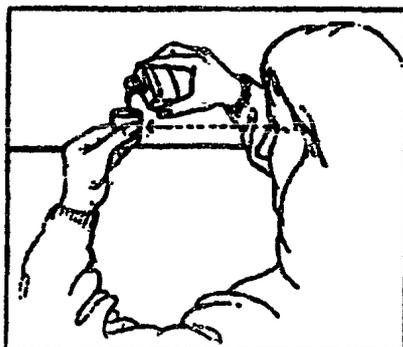
Se salta una dose di farmaco, cerchi di prendere questa dose prima possibile. Tuttavia, se una dose e' saltata, non raddoppi la dose successiva.

Si accerti di avere sempre una quantità sufficiente di farmaco, in modo da non rimanerne sprovvisto. In caso di viaggio o di degenza in ospedale, si assicuri di avere NORVIR a sufficienza fino a quando non avra' la possibilità di acquistarne dell'altro.

NORVIR soluzione orale ha un retrogusto prolungato. Puo' assumere la soluzione da sola, oppure mescolarla a latte o cioccolato per migliorarne il sapore. NORVIR soluzione orale è stato testato con latte e cioccolato per accertare che la dose assorbita rimanga inalterata quando il farmaco è miscelato. Esegua questa miscelazione solo con una dose di prodotto per volta, e cerchi di assumerla subito. Non deve miscelare NORVIR con nessun altro liquido senza prima consultare il Suo Medico o Farmacista e non deve miscelarlo con acqua. Mangiare cibi salati, o bere prima o dopo l'assunzione di NORVIR soluzione orale può attenuare il sapore che rimane in bocca.

COME POSSO MISURARE LA DOSE CORRETTA DELLA SOLUZIONE?

Apra il tappo, munito di chiusura di sicurezza per bambini, spingendo con il palmo della mano e girando in senso antiorario, o nella direzione della freccia. Consulti il farmacista se ha difficoltà nell'apertura del flacone.

Il misurino fornito è stato appositamente studiato per facilitare il giusto dosaggio di NORVIR soluzione orale. Questo misurino, unito al tappo della flacone, è l'unico che deve utilizzare per misurare la Sua dose di farmaco.

Ponga il misurino su una superficie liscia alla altezza degli occhi. Lo riempia con NORVIR soluzione orale fino alla linea marcata con il dosaggio corrispondente alla Sua prescrizione. Non riempia il misurino seguendo le altre linee di dosaggio e non lo riempia troppo.

HO ASSUNTO LA DOSE CORRETTA?

Non si preoccupi se nel misurino rimane un po' di NORVIR soluzione orale dopo che ha bevuto, in quanto è normale che accada. Usi sempre l'apposito misurino per NORVIR soluzione orale in modo da essere sicuro di assumere la dose giusta.

Lavi il misurino con detersivo e acqua calda prima possibile. Se non dispone di acqua e detersivo, pulisca l'interno del misurino con un panno o fazzoletto di carta pulito e asciutto e in seguito lo lavi con acqua calda e detersivo. Se si lascia seccare NORVIR nel misurino, questo diventerà bianco e renderà più difficile distinguere le linee di dosaggio nella successiva somministrazione. Il liquido arancione rimasto nel misurino diventa bianco anche quando viene a contatto con l'acqua.

Non lavi il misurino nella lavastoviglie.

COSA SUCCEDE SE NE ASSUMO TROPPO? (Sovradosaggio)

Se si accorge di avere assunto una dose di NORVIR maggiore di quella corretta, si metta immediatamente in contatto con il Suo Medico curante. Se non riesce a trovare il Medico, si rivolga ad un Pronto Soccorso.

QUALI EFFETTI COLLATERALI POSSO AVERE CON NORVIR? (Effetti indesiderati)

Come per gli altri farmaci, durante il trattamento con NORVIR sono stati osservati alcuni effetti collaterali. I più comuni sono stati: disturbi allo stomaco, vomito, diarrea, sensazione di formicolio o di torpore alle mani, ai piedi, intorno alle labbra o alla bocca, sensazione di stanchezza e debolezza e/o gusto sgradevole in bocca.

Avvisi immediatamente il Suo Medico curante dell'insorgenza di qualunque disturbo.

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediamente il medico.

PER QUANTO TEMPO POSSO CONSERVARE UN FLACONE DI NORVIR? (Validità)

Dopo l'apertura si può conservare un flacone di NORVIR soluzione orale per 30 giorni, sia in frigorifero che a temperatura ambiente. Se il flacone è rimasto chiuso ed è stato conservato in frigorifero, il farmaco è valido fino alla data di scadenza indicata sulla confezione. Non si deve assumere NORVIR dopo la data di scadenza e non si deve utilizzare un flacone che è stato aperto per oltre 30 giorni.

Annoti la data di apertura del flacone di NORVIR soluzione orale.

COME DEVO CONSERVARE NORVIR? (Speciali precauzioni per la conservazione)

I flaconi di NORVIR soluzione orale possono essere tenuti in frigorifero (2° - 8°C) o a temperatura ambiente (meno di 30°C) per 30 giorni. Non conservi NORVIR soluzione orale in prossimità di fonti di calore o in luoghi troppo freddi (come in macchina in periodi di caldo o di freddo eccessivo, o nel congelatore).

È importante tenere NORVIR nel suo flacone e non trasferirlo in altri contenitori.

Come per tutti gli altri farmaci, tenere NORVIR lontano dalla portata dei bambini.

Produttori e titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL Regno Unito

Data ultima revisione:

Per qualsiasi informazione su Norvir rivolgersi al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tel: (32 10) 475-311

Danmark
Bygstubben 15, Trorod
DK-2950 Vedebaek
Tel: (45-45) 67-01-00

Deutschland
Max-Planck-Ring 2
Delkenheim
D-65205 Wiesbaden
Tel: (49-6122) 58-0

Greece
512 Vouliagmenis Avenue
GR 174 56 Alimos
Athens
Tel: (30-1) 9985-555

España
c/Josefa Valcàrcel, 48
28080 Madrid
Tel: (34-1) 337-5200

France
12 Rue de la Couture
Silic 233
94528 Rungis Cedex
Tel: (33-1) 4560-2500

Ireland
1 Broomhill Business Park
Tallaght
Dublin 24
Tel: (353-1) 451-7388

Italia
04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: (39-6) 928921

Luxembourg
(se référer à la Belgique/België)

Nederland
Maalderij 21
1185 ZB Amstelveen
Tel: (31-20) 5454-500

Österreich
Diefenbachgasse 35
A-1150 Vienna
Tel: (43-1) 891-22

Portugal
Rua de Còrdova, 1-A
Alfragide
2720 Amadora
Tel: (351-1) 471-6903

Suomi
Vapaalantie 2 A
SF-01650 Vantaa
Tel: (358-0) 853-4022

Sverige
Torshamnsgatan 24
Kista, Stockholm
Tel: (46-8) 703-6700

United Kingdom
Abbott House
Norden Road
Maidenhead, Berkshire
SL6 4XE
Tel: (44-1628) 773-355

FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

NORVIR (ritonavir) capsule da 100 mg

QUALE FARMACO È STATO PRESCRITTO? (Nome del prodotto e composizione)

Ogni capsula di NORVIR (ritonavir) contiene 100 mg di ritonavir disciolto in alcool, olio di ricino poliossetilene 35 e propilenglicole. Gli altri eccipienti comprendono: gliceridi poliglicolici saturi, trigliceridi a media catena, polisorbato 80 e acido citrico anidro. I componenti dell'involucro sono: gelatina e polisorbato 80. I componenti della stampa sono: shellac, blue 2 e titanio diossido.

COME VIENE FORNITO NORVIR? (Forma farmaceutica)

NORVIR capsule è fornito in un flacone contenente 84 capsule. Ogni confezione contiene 4 flaconi. Ogni capsula di Norvir contiene 100 mg di ritonavir.

NORVIR e' anche fornito in soluzione orale contenente 80 mg/ml di ritonavir.

CHE COS'È NORVIR? (Gruppo farmaco-terapeutico)

NORVIR è un inibitore dell'enzima proteasi del virus della immunodeficienza umana (HIV). NORVIR aiuta a controllare l'infezione da HIV inibendo o interferendo con l'enzima proteasi che l'HIV utilizza per contagiare nuove cellule.

A CHI DEVO RIVOLGERMI SE HO DELLE DOMANDE SU NORVIR?

Se ha delle domande da porre su NORVIR, puo' rivolgersi al Suo Medico curante o al Farmacista, o contattare direttamente il rappresentante locale, indicato in fondo a questo foglietto illustrativo. Discuta con il Suo Medico curante tutti i problemi relativi alla Sua salute.

PERCHÈ MI E' STATO PRESCRITTO NORVIR? (Indicazioni terapeutiche).

Il Suo Medico Le ha prescritto NORVIR per aiutarLa a controllare l'infezione da HIV. NORVIR agisce rallentando la diffusione dell'infezione nel Suo organismo.

Una completa conoscenza degli effetti clinici del NORVIR non e' ancora disponibile, ma ulteriori studi sono in corso.

NORVIR può essere somministrato con altri farmaci anti-HIV. Le informazioni disponibili sull'uso di NORVIR con altri farmaci sono limitate. Sarà il Suo Medico curante a stabilire quali sono i farmaci migliori nel Suo caso.

A CHI NON PUÒ ESSERE SOMMINISTRATO NORVIR? (Controindicazioni)

Coloro che sono allergici a NORVIR o a qualsiasi altro componente non devono assumere questo farmaco.

Non assuma NORVIR in caso di gravidanza o di allattamento salvo diversa prescrizione medica. Avvisi il Suo Medico non appena ha o pensa di avere una gravidanza in corso o in caso di allattamento.
Gli esperti in campo sanitario raccomandano che le donne con infezione da HIV non allattino al seno i loro neonati, per evitare la trasmissione dell' HIV.

I bambini di età inferiore ai 12 anni non devono assumere NORVIR, a meno di specifica indicazione del Medico curante.

I pazienti con gravi malattie epatiche non devono assumere NORVIR.

Durante la terapia con NORVIR non deve assumere astemizolo o terfenadina. Questi farmaci sono comunemente utilizzati per trattare sintomi allergici ed è possibile che siano disponibili senza presentazione di ricetta medica.

Durante la terapia con NORVIR non deve assumere alprazolam, amiodarone, bepridil, bupropion, cisapride, clorazepate, clozapina, diazepam, encainide, estazolam, flecainide, flurazepam, meperidina, midazolam, pimozide, piroxicam, propafenone, propossifene, chinidina, rifabutina, triazolam o zolpidem. Se Lei e' in terapia con uno di questi farmaci, domandi al Suo Medico se puo' utilizzare un altro farmaco durante il periodo di assunzione di NORVIR. Spesso esistono in commercio altri prodotti che possono essere utilizzati in alternativa.

Il NORVIR puo' interagire con alcuni altri farmaci, con potenziali conseguenze cliniche. L'uso dei seguenti farmaci in associazione con il NORVIR deve essere effettuato solamente sulla base di una prescrizione medica:
immunosoppressori (es. ciclosporina, tacrolimus), antibiotici macrolidi (es. eritromicina, claritromicina), farmaci steroidi (es. desametazone, prednisolone, etinilestradiolo), altri inibitori delle proteasi dell'HIV, antiistaminici non sedativi (es. loratidina), calcio-antagonisti, diversi antidepressivi triciclici (es. desipramina, imipramina, amitriptilina, nortriptilina), altri antidepressivi (es. fluoxetina, paroxetina, sertralina), neurolettici (es. aloperidolo, risperidone, tioridazina), antifungini (es. ketoconazolo, itraconazolo), morfinomimetici (es. metadone, fentanil), carbamazepina, warfarin, tolbutamide, teofillina.

Sia certo di aver riferito al Suo Medico di tutti i farmaci che sta assumendo, compresi quelli che non necessitano di ricetta medica.

CHE COS'ALTRO DOVREI SAPERE SU NORVIR? (Speciali precauzioni per l'uso)

Non interrompa l'assunzione di NORVIR, anche se si sente meglio, senza prima consultare il Suo Medico curante.

NORVIR non ha mostrato di poter diminuire il rischio di trasmissione dell'HIV ad altre persone attraverso i rapporti sessuali o il contatto con il sangue. A questo scopo, Lei dovrebbe utilizzare le adeguate precauzioni.

Coloro che soffrono di disturbi epatici e che assumono NORVIR necessitano di particolari controlli. Il Suo Medico deciderà se si tratta del Suo caso.

L'assunzione di NORVIR secondo la prescrizione dovrebbe garantirLe al meglio la possibilità di ritardare lo sviluppo di resistenza al farmaco.

Non deve assumere nessun farmaco OTC (senza bisogno di ricetta medica) senza aver prima consultato il Suo Medico. Informi ogni Medico che Le prescriva dei medicinali della Sua terapia in corso con NORVIR.

Non e' stata specificamente studiata la capacita' di NORVIR di interferire con la capacità di guidare un'auto o di usare macchinari pesanti. Poiche' sonnolenza e vertigine sono effetti collaterali noti di questo farmaco, NORVIR potrebbe interferire con la capacita' di eseguire attivita' potenzialmente rischiose, come guidare un'auto o di usare macchinari pesanti.

COME DEVO ASSUMERE NORVIR? (Posologia e modalità di somministrazione)

Assuma NORVIR sempre secondo le modalità indicate dal Suo Medico. Il farmaco deve essere ingerito generalmente due volte al giorno, per via orale. La dose completa sarà di 6 capsule al mattino e 6 capsule dopo 12 ore.

NORVIR deve essere assunto preferibilmente con i pasti.

Come tutti gli altri farmaci anti-HIV, NORVIR deve essere assunto ogni giorno per aiutarLa a controllare l'HIV, indipendentemente dalla sensazione di benessere che ne possa derivare. Se un effetto collaterale Le impedisce di assumere NORVIR come prescritto, avvisi immediatamente il Suo Medico curante.

Se salta una dose di farmaco, cerchi di prendere questa dose prima possibile. Tuttavia, se una dose e' saltata, non raddoppi la dose successiva.

Si accerti di avere sempre una quantità sufficiente di farmaco, in modo da non rimanerne sprovvisto. In caso di viaggio o di degenza in ospedale, si assicuri di avere NORVIR a sufficienza fino a quando non avra' la possibilità di acquistarne dell'altro.

COSA SUCCEDE SE NE ASSUMO TROPPO? (Sovradosaggio)

Se si accorge di avere assunto una dose di NORVIR maggiore di quella corretta, si metta immediatamente in contatto con il Suo Medico curante. Se non riesce a trovare il Medico, si rivolga ad un Pronto Soccorso.

QUALI EFFETTI COLLATERALI POSSO AVERE CON NORVIR? (Effetti indesiderati)

Come per gli altri farmaci, durante il trattamento con NORVIR sono stati osservati alcuni effetti collaterali. I più comuni sono stati: disturbi allo stomaco, vomito, diarrea, sensazione di formicolio o di torpore alle mani, ai piedi ,intorno alle labbra o alla bocca, sensazione di stanchezza e debolezza e/o gusto sgradevole in bocca.

~~Avvisi immediatamente il Suo Medico curante dell'insorgenza di qualunque disturbo~~

Alcuni pazienti affetti da emofilia di tipo A e B hanno presentato un aumento degli episodi emorragici durante il trattamento con questo od altri inibitori della proteasi. Se ciò dovesse accadere, consultare immediamente il medico.

PER QUANTO TEMPO POSSO CONSERVARE UN FLACONE DI NORVIR? (Validità)

Il farmaco e' valido fino alla data di scadenza indicata sulla confezione. Non si deve assumere NORVIR dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

COME DEVO CONSERVARE NORVIR? (Speciali precauzioni per la conservazione)

I flaconi di NORVIR capsule devono essere conservati in frigorifero. Non conservi NORVIR capsule in prossimità di fonti di calore o in luoghi troppo freddi (come in macchina in periodi di caldo o di freddo eccessivo, o nel congelatore).

È importante tenere NORVIR nel suo flacone e non trasferirlo in altri contenitori.

Come per tutti gli altri farmaci, tenere NORVIR lontano dalla portata dei bambini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL Regno Unito

Produttori
Abbott Laboratories Limited
Queenborough
Kent ME11 5EL Regno Unito

Abbott Laboratories S.A.
c/Josefa Valcárcel 48
28027 Madrid
Spagna

Data ultima revisione:

Per qualsiasi informazione su Norvir rivolgersi al rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Belgique/België
Parc Scientifique
Rue du Bosquet, 2
B-1348 Ottignies/Louvain-la-Neuve
Tel: (32 10) 475-311

Danmark
Bygstubben 15, Trorod
DK-2950 Vedebaek
Tel: (45-45) 67-01-00

Deutschland
Max-Planck-Ring 2
Delkenheim
D-65205 Wiesbaden
Tel: (49-6122) 58-0

Greece
512 Vouliagmenis Avenue
GR 174 56 Alimos
Athens
Tel: (30-1) 9985-555

España
c/Josefa Valcàrcel, 48
28080 Madrid
Tel: (34-1) 337-5200

France
12 Rue de la Couture
Silic 233
94528 Rungis Cedex
Tel: (33-1) 4560-2500

Ireland
1 Broomhill Business Park
Tallaght
Dublin 24
Tel: (353-1) 451-7388

Italia
04010 Campoverde di Aprilia
(Latina)
Tel: (39-6) 928921

Luxembourg
(se referer à la Belgique/België)

Nederland
Maalderij 21
1185 ZB Amstelveen
Tel: (31-20) 5454-500

Österreich
Diefenbachgasse 35
A-1150 Vienna
Tel: (43-1) 891-22

Portugal
Rua de Còrdova, 1-A
Alfragide
2720 Amadora
Tel: (351-1) 471-6903

Suomi
Vapaalantie 2 A
SF-01650 Vantaa
Tel: (358-0) 853-4022

Sverige
Torshamnsgatan 24
Kista, Stockholm
Tel: (46-8) 703-6700

United Kingdom
Abbott House
Norden Road
Maidenhead, Berkshire
SL6 4XE
Tel: (44-1628) 773-355

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(8652467) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

ABRUZZO

◇ **CHIETI**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via A. Herio, 21

◇ **L'AQUILA**
LIBRERIA LA LUNA
Viale Persichetti, 9/A

◇ **LANCIANO**
LITOLIBROCARTA
Via Ferro di Cavallo, 43

◇ **PESCARA**
LIBRERIA COSTANTINI DIDATTICA
Corso V. Emanuele, 146
LIBRERIA DELL'UNIVERSITÀ
Via Galilei (ang. via Gramsci)

◇ **SULMONA**
LIBRERIA UFFICIO IN
Circonvallazione Occidentale, 10

BASILICATA

◇ **MATERA**
LIBRERIA MONTEMURRO
Via delle Beccherie, 69

◇ **POTENZA**
LIBRERIA PAGGI ROSA
Via Pretoria

CALABRIA

◇ **CATANZARO**
LIBRERIA NISTICÒ
Via A. Daniele, 27

◇ **COSENZA**
LIBRERIA DOMUS
Via Monte Santo, 51/53

◇ **PALMI**
LIBRERIA IL TEMPERINO
Via Roma, 31

◇ **REGGIO CALABRIA**
LIBRERIA L'UFFICIO
Via B. Buozzi, 23/A/B/C

◇ **VIBO VALENTIA**
LIBRERIA AZZURRA
Corso V. Emanuele III

CAMPANIA

◇ **ANGRI**
CARTOLIBRERIA AMATO
Via dei Goti, 11

◇ **AVELLINO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Vasto, 15
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Matteotti, 30/32
CARTOLIBRERIA CESA
Via G. Nappi, 47

◇ **BENEVENTO**
LIBRERIA LA GIUDIZIARIA
Via F. Paga, 11
LIBRERIA MASONE
Viale Rettori, 71

◇ **CASERTA**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Caduti sul Lavoro, 29/33

◇ **CASTELLAMMARE DI STABIA**
LINEA SCUOLA S.a.s.
Via Raiola, 69/D

◇ **CAVA DEI TIRRENI**
LIBRERIA RONDINELLA
Corso Umberto I, 253

◇ **ISCHIA PORTO**
LIBRERIA GUIDA 3
Via Sogliuzzo

◇ **NAPOLI**
LIBRERIA L'ATENEO
Viale Augusto, 168/170
LIBRERIA GUIDA 1
Via Portalba, 20/23
LIBRERIA GUIDA 2
Via Merliani, 118
LIBRERIA I.B.S.
Salita del Casale, 18
LIBRERIA LEGISLATIVA MAJOLO
Via Caravita, 30
LIBRERIA TRAMA
Piazza Cavour, 75

◇ **NOCERA INFERIORE**
LIBRERIA LEGISLATIVA CRISCUOLO
Via Fava, 51;

◇ **POLLA**
CARTOLIBRERIA GM
Via Crispi

◇ **SALERNO**
LIBRERIA GUIDA
Corso Garibaldi, 142

EMILIA-ROMAGNA

◇ **BOLOGNA**
LIBRERIA GIURIDICA CERUTI
Piazza Tribunali, 5/F
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Castiglione, 1/C
EDINFORM S.a.s.
Via Farini, 27

◇ **CARPI**
LIBRERIA BULGARELLI
Corso S. Cabassi, 15

◇ **CESENA**
LIBRERIA BETTINI
Via Vescovado, 5

◇ **FERRARA**
LIBRERIA PASELLO
Via Canonica, 16/18

◇ **FORLÌ**
LIBRERIA CAPPELLI
Via Lazzaretto, 51
LIBRERIA MODERNA
Corso A. Diaz, 12

◇ **MODENA**
LIBRERIA GOLIARDICA
Via Emilia, 210

◇ **PARMA**
LIBRERIA PIROLA PARMA
Via Farini, 34/D

◇ **PIACENZA**
NUOVA TIPOGRAFIA DEL MAINO
Via Quattro Novembre, 160

◇ **RAVENNA**
LIBRERIA RINASCITA
Via IV Novembre, 7

◇ **REGGIO EMILIA**
LIBRERIA MODERNA
Via Farini, 1/M

◇ **RIMINI**
LIBRERIA DEL PROFESSIONISTA
Via XXII Giugno, 3

FRIULI-VENEZIA GIULIA

◇ **GORIZIA**
CARTOLIBRERIA ANTONINI
Via Mazzini, 16

◇ **PORDENONE**
LIBRERIA MINERVA
Piazzale XX Settembre, 22/A

◇ **TRIESTE**
LIBRERIA EDIZIONI LINT
Via Romagna, 30
LIBRERIA TERGESTE
Piazza Borsa, 15 (gall. Tergesteo)

◇ **UDINE**
LIBRERIA BENEDETTI
Via Mercatovecchio, 13
LIBRERIA TARANTOLA
Via Vittorio Veneto, 20

LAZIO

◇ **FROSINONE**
CARTOLIBRERIA LE MUSE
Via Marittima, 15

◇ **LATINA**
LIBRERIA GIURIDICA LA FORENSE
Viale dello Statuto, 28/30

◇ **RIETI**
LIBRERIA LA CENTRALE
Piazza V. Emanuele, 8

◇ **ROMA**
LIBRERIA DE MIRANDA
Viale G. Cesare, 51/E-F-G
LIBRERIA GABRIELE MARIA GRAZIA
c/o Pretura Civile, piazzale Clodio
LA CONTABILE
Via Tuscolana, 1027
LIBRERIA IL TRITONE
Via Tritone, 61/A
LIBRERIA L'UNIVERSITARIA
Viale Ippocrate, 99
LIBRERIA ECONOMICO GIURIDICA
Via S. Maria Maggiore, 121
CARTOLIBRERIA MASSACCESI
Viale Manzoni, 53/C-D
LIBRERIA MEDICHINI
Via Marcantonio Colonna, 68/70

◇ **SORA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Via Abruzzo, 4

◇ **TIVOLI**
LIBRERIA MANNELLI
Viale Mannelli, 10

◇ **VITERBO**
LIBRERIA DE SANTIS
Via Venezia Giulia, 5
LIBRERIA "AR"
Palazzo Uffici Finanziari - Pietrare

LIGURIA

◇ **CHIAVARI**
CARTOLERIA GIORGINI
Piazza N.S. dell'Orto, 37/38

◇ **GENOVA**
LIBRERIA GIURIDICA BALDARO
Via XII Ottobre, 172/R

◇ **IMPERIA**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Viale Matteotti, 43/A-45

◇ **LA SPEZIA**
CARTOLIBRERIA CENTRALE
Via dei Colli, 5

LOMBARDIA

◇ **BERGAMO**
LIBRERIA ANTICA E MODERNA
LORENZELLI
Viale Giovanni XXIII, 74

◇ **BRESCIA**
LIBRERIA QUERINIANA
Via Trieste, 13

◇ **BRESSO**
CARTOLIBRERIA CORRIDONI
Via Corridoni, 11

◇ **BUSTO ARSIZIO**
CARTOLIBRERIA CENTRALE BORAGNO
Via Milano, 4

◇ **COMO**
LIBRERIA GIURIDICA BERNASCONI
Via Mentana, 15
NANI LIBRI E CARTE
Via Cairoli, 14

◇ **CREMONA**
LIBRERIA DEL CONVEGNO
Corso Campi, 72

◇ **GALLARATE**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Piazza Risorgimento, 10
LIBRERIA TOP OFFICE
Via Torino, 8

◇ **LECCO**
LIBRERIA PIROLA MAGGIOLI
Corso Mart. Liberazione, 100/A

◇ **LODI**
LA LIBRERIA S.a.s.
Via Defendente, 32

◇ **MANTOVA**
LIBRERIA ADAMO DI PELLEGRINI
Corso Umberto I, 32

◇ **MILANO**
LIBRERIA CONCESSIONARIA
IPZS-CALABRESE
Galleria V. Emanuele II, 15

◇ **MONZA**
LIBRERIA DELL'ARENGARIO
Via Mapelli, 4

◇ **SONDRIO**
LIBRERIA MAC
Via Caimi, 14

Segue: LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

◇ **VARESE**
LIBRERIA PIROLA DI MITRANO
Via Albuzzi, 8

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4/5/6
◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8
◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6
◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34
◇ **S BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Viale De Gasperi, 22

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81/83
LIBRERIA GIURIDICA DI E M
Via Capriglione, 42-44

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE ICAP
Via Vittorio Emanuele, 19
◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122
◇ **ASTI**
LIBRERIA BORELLI
Corso V Alfieri, 364
◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14
◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10
◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32
◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17
◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V Emanuele, 16
◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16
◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Piazza Vittoria, 4
◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14
◇ **FOGGIA**
LIBRERIA ANTONIO PATIERNO
Via Dante, 21
◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30
◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126
◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24
◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F LLI DESSI
Corso V Emanuele, 30/32
◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19
◇ **SASSARI**
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11

SICILIA

◇ **ACIREALE**
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194
LIBRERIA S G C ESSEGICI S a s
Via Caronda, 8/10
◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17
◇ **ALCAMO**
LIBRERIA PIPITONE
Viale Europa, 61
◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111
◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q Sella 106/108
◇ **CATANIA**
LIBRERIA ARLIA
Via Vittorio Emanuele, 62
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F Riso, 56
◇ **ENNA**
LIBRERIA BUSCEMI
Piazza Vittorio Emanuele, 19
◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132/134
◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55
◇ **PALERMO**
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA MERCURIO LI CA M
Piazza S G Bosco, 3
LIBRERIA S F FLACCOVIO
Piazza V E Orlando, 15/19
LIBRERIA S F FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FLACCOVIO DARIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225
◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Romà, 259
◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42
◇ **FIRENZE**
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84/86 R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22 R
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46 R
◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA S n c
Via Mille, 6/A
◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23/27
. LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B
◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S Paolino, 45/47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37
◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19
◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13
◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macalle, 37
◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25
◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via Terme, 5/7
◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **BOLZANO**
LIBRERIA EUROPA
Corso Italia, 6
◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41
◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53
◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **CONEGLIANO**
CARTOLERIA CANOVA
Corso Mazzini, 7
◇ **PADOVA**
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114
◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V Emanuele 2
◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31
◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI I P Z S
S Marco 1893/B - Campo S Fantin
LIBRERIA GOLDONI
Via S Marco 4742/43
◇ **VERONA**
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G Carducci, 44
LIBRERIA L E G I S
Via Adigetto, 43
◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

— presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;

— presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono in Roma (Ufficio inserzioni - Piazza G. Verdi, 10) e presso le librerie concessionarie consegnando gli avvisi a mano, accompagnati dal relativo importo.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1996

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio al 31 dicembre 1996
i semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1996 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1996

ALLA PARTE PRIMA - LEGISLATIVA

Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari:		
- annuale	L.	385.000
- semestrale	L.	211.000
Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:		
- annuale	L.	72.500
- semestrale	L.	50.000
Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:		
- annuale	L.	216.000
- semestrale	L.	120.000
Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:		
- annuale	L.	72.000
- semestrale	L.	49.000
Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:		
- annuale	L.	215.500
- semestrale	L.	118.000
Tipo F - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari, ed ai fascicoli delle quattro serie speciali:		
- annuale	L.	742.000
- semestrale	L.	410.000

Integrando il versamento relativo al tipo di abbonamento della Gazzetta Ufficiale, *parte prima, prescelto con la somma di* **L. 96.000**, *si avrà diritto a ricevere l'indice repertorio annuale cronologico per materie 1996.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.400
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.750
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.400
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	134.000
Prezzo di vendita di un fascicolo ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	87.500
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1996
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo mediante 52 spedizioni settimanali raccomandate	L.	1.300.000
Vendita singola: per ogni microfiches fino a 96 pagine cadauna	L.	1.500
per ogni 96 pagine successive	L.	1.500
Spese per imballaggio e spedizione raccomandata	L.	4.000

N.B. — Le microfiches sono disponibili dal 1° gennaio 1983. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%

ALLA PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	360.000
Abbonamento semestrale	L.	220.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, nonché quelli di vendita dei fascicoli delle annate arretrate, compresi i fascicoli dei supplementi ordinari e straordinari, sono raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti all'Amministrazione entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione di una fascetta del relativo abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA

abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082145/85082189

* 4 1 1 2 0 0 2 9 6 2 9 6 *

L. 4.500